



Chimie des acrylamides chiraux : nouvelles méthodologies et application à la synthèse de nouvelles architectures moléculaires

Alexandre Gratais

► To cite this version:

Alexandre Gratais. Chimie des acrylamides chiraux : nouvelles méthodologies et application à la synthèse de nouvelles architectures moléculaires. Chimie organique. INSA de Rouen, 2014. Français. NNT : 2014ISAM0013 . tel-01205403

HAL Id: tel-01205403

<https://theses.hal.science/tel-01205403>

Submitted on 25 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Présentée à :

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

En vue de l'obtention du grade de :

Docteur en Sciences de l'INSA de Rouen

Spécialité Chimie Organique

Par

Alexandre GRATAIS

**Chimie des Acrylamides Chiraux : Nouvelles Méthodologies et Application
à la Synthèse de Nouvelles Architectures Moléculaires**

Soutenue publiquement le 3 octobre 2014

Devant le jury composé de :

Pr. Yannick LANDAIS

Pr. Philippe BELMONT

Pr. Léon GHOSEZ

Dr. Jacques MADDALUNO

Dr. Frédéric LEROUX

Dr. Samir BOUZBOUZ

Pr. Xavier PANNECOUCKE

Professeur, Université Bordeaux 1

Professeur, Université Paris V René Descartes

Professeur, IECB, Bordeaux

Directeur de Recherches CNRS, Université de Rouen

Directeur de Recherches CNRS, Université de Strasbourg

Chargé de Recherches CNRS, Université de Rouen

Professeur, INSA de Rouen

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directeur de thèse

Co-directeur de thèse



Résumé

Les réactions permettant la création de liaisons carbone-carbone sont des outils essentiels dans le domaine de la synthèse organique. Elles permettent d'accéder à des structures de plus en plus complexes. Cependant le contrôle de ces réactions en utilisant des partenaires hautement fonctionnalisés reste un enjeu majeur.

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse basées sur la réactivité des acrylamides chiraux dérivés d'acides aminés est étudié dans ces travaux.

Une nouvelle version de la réaction d'alkylation de pyrroles de type Friedel-Crafts a été développée en utilisant le caractère électrophile d'acrylamides chiraux hautement fonctionnalisés. Le pyrrole peut être monoalkylé ou dialkylé de façon sélective conduisant à de nouvelles structures hétérocycliques portant des enchaînements peptidiques pouvant contenir jusqu'à quatre résidus d'acides aminés.

Les acrylamides chiraux portant un motif allyltriméthylsilane conjugué ont été utilisés comme nouveaux réactifs permettant des réactions d'allylation hautement diastéréosélectives et chimiospécifiques vis-à-vis d'aldéhydes. L'extension de cette méthodologie aux aldéhydes α -aminés a été réalisée et permet un accès aisé à des structures analogues des acides γ -aminés.

Mots-clés: acrylamides chiraux, peptides, pyrrole, alkylation de Friedel-Crafts, allylsilanes chiraux, allylation diastéréosélective.

Abstract

Reactions allowing carbon-carbon bond creation are essential tools in the field of organic synthesis. These reactions are used to access to more and more complex structures. However their control in the case of highly functionalized partners is still a serious concern.

Development of new methodologies based on the reactivity of aminoacid derivating chiral acrylamides is reported.

A new version of pyrrole alkylation reaction was developed using the electrophilic behaviour of highly functionalized chiral acrylamides. Pyrrole can be selectively monoalkylated or dialkylated leading to new heterocyclic structures bearing peptidic sequences containing up to four aminoacids residues.

Chiral acrylamides bearing a conjugated allyltrimethylsilane moiety have been used as new reagent in highly diastereoselective and chemospecific towards aldehydes allylation reactions. This methodology was extended to α -aminoaldehydes allowing easy access to γ -aminoacids analogues.

Keywords: chiral acrylamides, peptides, pyrrole, Friedel-Crafts alkylation, chiral allylsilanes, diastereoselective allylation.

Je remercie vivement le Professeur Yannick Landais, Professeur à l'université Bordeaux I et le Professeur Philippe Belmont, Professeur à l'université Paris V René Descartes pour l'honneur qu'ils me font en ayant accepté d'examiner cette thèse en qualité de rapporteurs et pour le temps qu'ils y ont consacré.

Je remercie également le Professeur Léon Ghosez, Professeur à l'Institut Européen de Chimie et Biologie de Bordeaux, le Docteur Frédéric Leroux, Directeur de Recherches CNRS à l'université de Strasbourg ainsi que le Docteur Jacques Maddaluno, Directeur de Recherches CNRS à l'université de Rouen pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Ce travail a été réalisé dans l'équipe de Chimie Organique Fine et Hétérocyclique (LCOFH) de l'UMR 6014 COBRA au sein de l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF) dont je remercie l'ensemble du personnel administratif et technique.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Docteur Samir Bouzbouz, mon directeur de thèse, ainsi qu'au Professeur Xavier Pannecoucke, mon co-directeur de thèse, pour m'avoir accueilli et m'avoir permis de réaliser cette thèse. Pour leurs conseils et leur aide durant ces trois années.

Je remercie le Professeur Philippe Jubault ainsi que le Professeur Hassan Oulyadi pour le regard qu'ils ont apporté à ce travail. Merci également à Tatiana et Thomas pour leurs précieux conseils et leurs encouragements.

Je souhaite remercier ceux qui m'ont permis d'être là où j'en suis aujourd'hui, les permanents de l'UMR 1282 de l'université de Tours et en particulier le Dr. Elsa Anselmi, le Pr. Mohamed Abarbri et le Pr. Jérôme Thibonnet pour leur confiance et leur soutien dans mes débuts de chimiste.

Une pensée pour mes collègues de promotion : Marie-Charlotte, Sarah, Ludo, Damien, Charline, Maxime, Arnaud, Laurie-Anne, Laetitia, Romain et Virginie à qui je souhaite beaucoup de réussite.

Je remercie mes collègues de paillasse, Alex et Gilles fraîchement arrivés, Emilie D. et Nathalie qui m'ont supporté un bon moment et qui ont finalement préféré quitter le bureau 158, à la différence d'Emilie V. qui a choisi de s'y installer quelques temps. Merci pour vos conseils et votre soutien. On se sera quand même bien marré dans ce bureau.

Je tiens également à remercier les nombreux doctorants et post-doctorants que j'ai côtoyé pendant ces trois années avec qui j'ai passé de très bons moments et sans qui l'ambiance ne serait pas la même. Gérald, Thibault, Poupousse, Jacky, Laetitia, Roubi, Jeremy, et J-B. Un grand merci aux copains : Yul, Nîmois, Arrrrnaud, Kiki, Xavier, Thomas et Ludo. Si une thèse est également faite de moments de détente, c'était chouette de les partager en votre compagnie. Je n'oublie pas non plus les anciens: Jérem, Gaëlle, Yvo, Yohann, Sophie, Christophe, Grand Ju, Post-Doc, Nico et en particulier Rudychhh et Le Roux.

Je remercie également l'ensemble de mes amis tourangeaux, aujourd'hui éparpillés sur le territoire. Marina, Simon, Fred, Léa, Denis, Lolo, Seb et TomTom je vous remercie chaleureusement.

Après 8 ans de voyage commun et certainement un peu plus de Ti' Punch que nécessaire, je remercie chaleureusement Romain. Durant ce temps, tu as toujours su être à l'écoute et apporter le soutien et les conseils dont j'ai eu besoin dans les bons comme dans les mauvais moments. C'est pourquoi je t'adresse un grand merci.

Binôme un jour, binôme toujours...

Enfin, un immense merci à Caroline. Sans toi rien de tout ça n'aurait été possible... Merci de ta patience à toute épreuve, de tes conseils avisés, de ton soutien indéfectible et de tes encouragements dans les périodes les plus difficiles. Tu m'as apporté plus que je ne pourrais jamais l'écrire et je t'en remercie.

A ma famille, merci de m'avoir encouragé et soutenu durant toutes ces années.

Sommaire

Introduction générale.....	1
CHAPITRE 1 : Alkylation de Friedel-Crafts entre les pyrroles non protégés et les acrylamides chiraux	7
I. Généralités.....	10
<i>I.1. Les acrylamides</i>	<i>10</i>
I.1.1. Réactivité des acrylamides	10
I.1.2. Additions conjuguées sur les acrylamides	13
<i>I.2. Réactivité du pyrrole vis-à-vis d'électrophiles</i>	<i>14</i>
II. Alkylation de Friedel-Crafts de type 1,4 en série hétérocyclique	17
<i>II.1. La réaction de Friedel-Crafts et sa version 1,4</i>	<i>17</i>
<i>II.2. Alkylation de Friedel-Crafts d'hétérocycles en version 1,4</i>	<i>21</i>
II.2.1. Alkylation de furanes en version 1,4.....	21
II.2.2. Alkylation de thiophènes en version 1,4	23
II.2.3. Alkylation d'indoles en version 1,4	24
II.3.1. Alkylation de pyrroles en version 1,4	26
II.3.2. Alkylation énantiosélectives de pyrroles.....	30
III. Alkylation de Friedel-Crafts de type 1,4 utilisant les acrylamides chiraux	38
<i>III.1. Un cas simplifié : le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole.....</i>	<i>39</i>
III.1.1. Etude des paramètres de la réaction.....	39
III.1.2. Mécanisme réactionnel proposé.....	44
III.1.3. Cas des peptidoacrylamides	52
<i>III.2. Cas du pyrrole simple</i>	<i>53</i>
III.2.1. Etude des paramètres de la réaction.....	53
III.2.2. Optimisation de la réaction de monoalkylation	59
III.2.3. Optimisation de la réaction de dialkylation	62
III.2.4. Mécanisme réactionnel proposé.....	64
III.2.5. Cas des peptidoacrylamides	69
III.2.6. Synthèse de pyrrolo-bis-amides non symétriques.....	72
IV. Diastéréosélectivité de la réaction de Friedel-Crafts	75
<i>IV.1. Diastéréosélectivité dans le cas d'acrylamides substitués.....</i>	<i>75</i>
IV.1.1. Cas des acrylamides substitués en position α ou β	75
IV.1.2. Cas des acrylamides β,β -disubstitués	80
<i>IV.2. Diastéréosélectivité dans le cas des acrylamides cycliques</i>	<i>85</i>
IV.2.1. Synthèse de lactames insaturés par métathèse cyclisante.....	86
IV.2.2. Alkylation de Friedel-Crafts utilisant les γ -lactames insaturés	95
IV.2.3. Alkylation de Friedel-Crafts utilisant les δ -lactames insaturés	98
V. Etude de la structuration du pyrroloamide tripeptidique 43b.....	100
IV. Conclusion	106

CHAPITRE 2 : Synthèse et réactivité des composés de type γ -silylbut-2-énamides..... 111

I. Les allylsilanes et la réaction d'allylation 112

<i>I.1. Les complexes de type allylmétaux chiraux</i>	114
<i>I.2. Allylations stéréosélectives utilisant les allylsilanes</i>	117
<i>I.3. Allylations promues par les ions fluorures</i>	122
<i>I.4. Synthèse des allylsilanes</i>	125

II. Réactivité des composés de type γ -silylprop-2-énamides dans les réactions d'allylations diastéréosélectives..... 128

<i>II.1. Synthèse des composés de type γ-silylbut-2-énamides</i>	129
II.1.1. La métathèse d'amides	129
II.1.2. Synthèse d'allylsilanes fonctionnalisés	132
<i>II.2. Les allylsilanes portant des auxiliaires chiraux</i>	137
II.2.1. Utilisation d'auxiliaires aminés	138
II.2.2. Utilisation des oxazolidinones d'Evans	140
<i>II.3. Utilisation d'allylsilanes dérivés d'aminoesters</i>	145
II.3.1. Choix de l'activateur	145
II.3.2. Etude des paramètres de la réaction	148
II.3.3. Modèle proposé pour la réaction d'allylation	154
II.3.4. Influence de la chaîne latérale	156
<i>II.4. Cas des aldéhydes chiraux: étude du transfert de l'information chirale</i>	157
<i>II.5. Cas des aldéhydes α-aminés</i>	167

III. Méthodologie de synthèse d' α -hydroxyamides 173

<i>III.1. Synthèse d'α-hydroxyamides β,γ-insaturés</i>	175
<i>III.2. Fonctionnalisation d'α-hydroxyamides par métathèse croisée</i>	179

IV. Synthèse totale du symbioramide et de ses isomères 189

<i>IV.1. Rétrosynthèse envisagée</i>	189
<i>IV.2. Les synthèses totale du symbioramide</i>	190
<i>IV.3. Synthèse totale du symbioramide</i>	193

V. Conclusion 197

Conclusion générale et perspectives 203

I. Conclusion 203

II. Perspectives..... 208

Experimental Section 215

I. General informations..... 215

<i>I.1. Solvents and reagents</i>	215
<i>I.2. Purification</i>	215
<i>I.3. Analysis</i>	216

II. Procedures	216
II.1. General procedures A-B for acrylamides synthesis.....	216
II.2. General procedures C-E for unsaturated lactams synthesis	217
II.3. General procedures F-I for Friedel-Crafts alkylation.....	219
II.4. General procedures J-K for cross metathesis.....	221
II.5. General procedure L : TBAF promoted allylation	222
II.6. General procedure M : α -hydroxyamides synthesis	222
II.7. Miscellaneous procedures	223
III. Characterization	224
III.1. Acrylamides	224
III.2. Unsaturated lactams	236
III.3. Pyrroloamides	251
III.4. γ -silylbut-2-enamides	284
III.5. Aldehydes.....	295
III.6. β -hydroxyamides.....	297
III.7. α -hydroxyamides.....	324
III.8. Symbioramide	333
Index des structures	340
Références bibliographiques	349
Annexes	362

Liste des abréviations

Ac : acétyle

A. L. : acide de Lewis

APTS : acide *para*-toluènesulfonique

Ar : aryle

B. L. : base de Lewis

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Bu : butyle

CSA : acide camphosulfonique

Cy : cyclohexyle

d.e. : excès diastéréoisomérique

DIPEA : di*iso*-propyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

ee : excès énantiomérique

équiv. : équivalent

Et : éthyle

G. : Grubbs

GEA : groupement électroattracteur

Gén. : génération

GP : groupement protecteur

H.G. : Hoveyda-Grubbs

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole

***i*-Bu** : *iso*-butyle

***i*-Pr** : *iso*-propyle

Leu : leucine

Me : méthyle

NMM : *N*-méthylmorpholine

NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine

Ph : phényle

Phe : phénylalanine

r.d. : rapport diastéréoisomérique

Rdt : rendement

RMN : Résonnance magnétique nucléaire

t.a. : température ambiante

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBAT : difluorodiphénylsilicate de tétrabutylammonium

TBDPS : *tert*-butylsiphénylsilyle

***t*-Bu** : *tert*-butyle

TES : triéthylsilyle

Tf : trifluorométhanesulfonate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tetrahydrofurane

TIPS : tri*iso*-propylsilyle

TMS : triméthylsilyle

Ts : tosyle

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Depuis toujours les chimistes organiciens ont eu à relever de nombreux défis. La complexité croissante des cibles synthétiques pousse les chercheurs à chercher en permanence de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'obtention de ces composés par des voies les plus courtes, économiques et sélectives possibles à partir de précurseurs simples, définissant ainsi le concept de synthèse idéale (Figure 1).¹

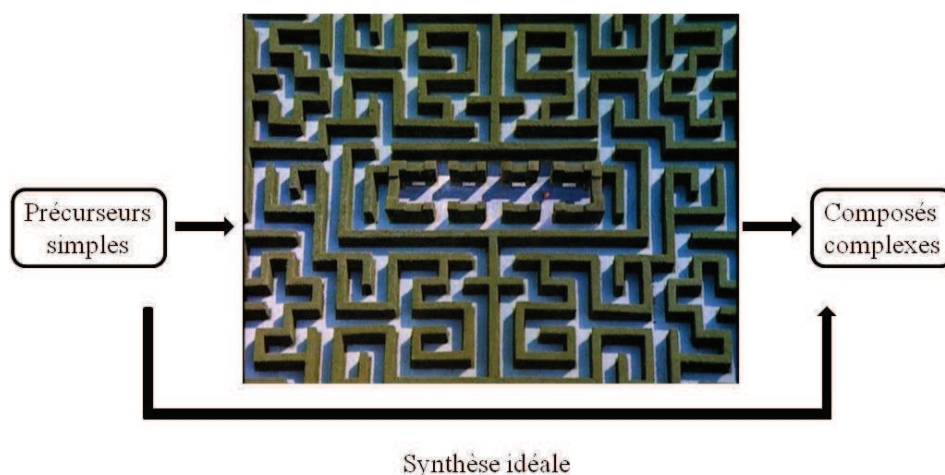


Figure 1 : Représentation de la synthèse idéale.

La méthodologie de synthèse est un des éléments essentiels de cette quête de l'idéalité et fait partie intégrante du paysage de la synthèse organique telle que nous la connaissons aujourd'hui (Figure 2). Bien que depuis l'essor de la chimie organique, à la fin du 19^{ème} siècle, l'émergence de nouvelles réactions fut considérable, le domaine de la méthodologie de synthèse reste en expansion et permet des réactions de plus en plus économiques, tolérantes et éco-compatibles.

¹ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657-4673.

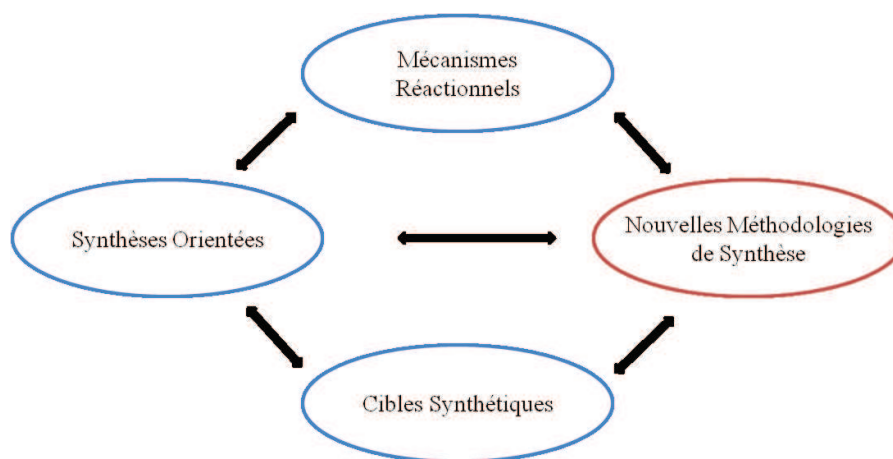


Figure 2 : Cycle de Baran de la synthèse organique.

Parmi ces nouvelles méthodes, celles permettant la création de liaisons carbone-carbone ont représenté des avancées considérables en synthèse organique. Les pionniers de la majorité de ces réactions en ont été récompensés par la plus haute distinction scientifique qu'est le prix Nobel.² Nous retrouvons par exemples les travaux de Grignard qui a ouvert la voie de la chimie organométallique, ceux de Olah, spécialiste des carbocations ou encore la chimie radicalaire dont Gomberg est à l'origine. Nous retrouvons également l'ensemble des réactions péricycliques comme les cycloadditions de type Diels-Alder ou plus récemment des cycloadditions [2+2] se produisant lors de métathèse d'oléfines (Schéma 1).

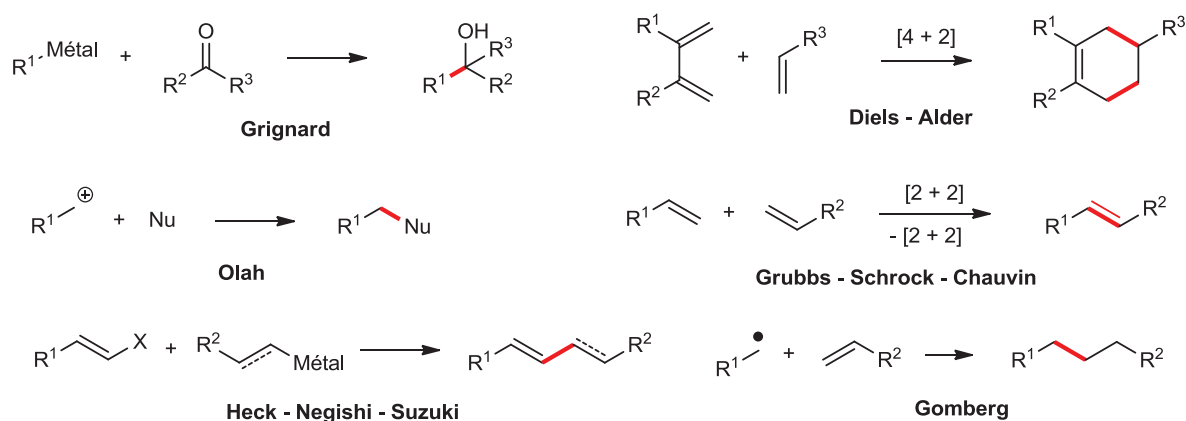


Schéma 1 : Méthodes de création de liaisons C-C.

² Pour plus de détails, voir: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates. Grignard, V. (1912). Diels, O. P. H.; Alder, K. (1950). Woodward, R. B. (1965). Olah, G. A. (1994). Chauvin, Y.; Grubbs, R. H.; Schrock, R. R. (2005). Heck, R. F.; Negishi, E. -I.; Suzuki, A. (2010).

Dans les réactions permettant la création de liaisons C-Csp³, le contrôle de la stéréochimie est un enjeu majeur. Différents approches pouvant permettre l'obtention de composés énantiomériquement purs ont été envisagées. L'une de ces approches est la résolution de mélange racémique par chromatographie ou cristallisation.³ Une seconde méthode utilise un précurseur appelé pool chiral dont la stéréochimie est connue pour réaliser la synthèse du composé souhaité.⁴ Enfin la synthèse asymétrique permet le contrôle de la configuration du centre créé en utilisant des auxiliaires ou ligands chiraux (Figure 3).⁵

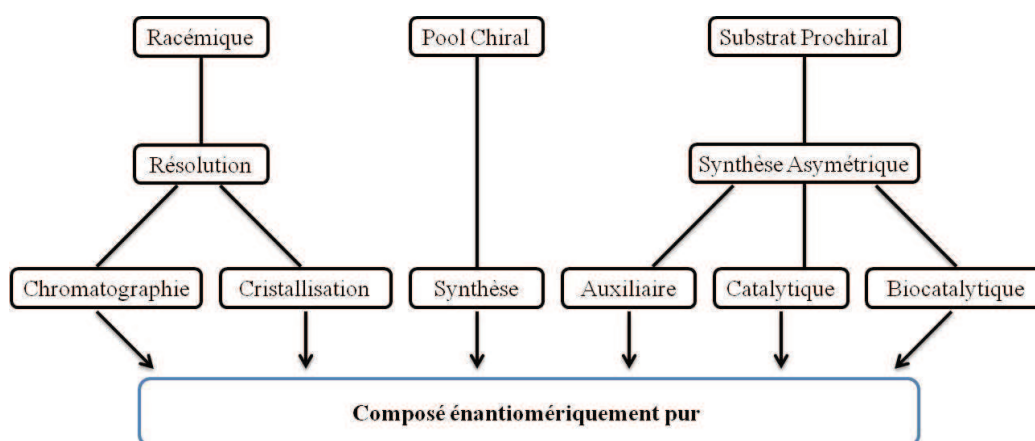


Figure 3 : Approche synthétique des composés énantiomériquement purs.

C'est dans cette logique de recherche de nouveaux outils synthétiques économiques et tolérants que s'inscrivent ces travaux de thèse. L'objectif de ces derniers est l'étude de la réactivité de deux composés dérivés d'acides aminés utilisés pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone (Figure 4). La réactivité en β d'acrylamides chiraux dans les réactions d'alkylation de pyrrole de type Friedel-Crafts sera étudiée au cours du premier chapitre. Le second chapitre sera consacré à la synthèse et l'étude de la réactivité en α des dérivés d'acrylamides chiraux portant un motif allyltriméthylsilane conjugué, dans les réactions d'allylation.

³ Todd, M. *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA: Weinheim, **2014**.

⁴ Pour des revues sur l'utilisation de pool chiraux, voir: a) Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952. b) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1677-1716.

⁵ *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Eds. Christmann, M.; Bräse, S. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

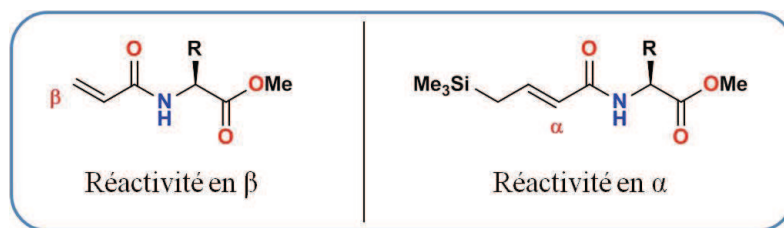


Figure 4 : Structures étudiées au cours de ces travaux.

Au cours de ces études, nous étudierons également le contrôle de la stéréochimie des centres créés (Schéma 2).

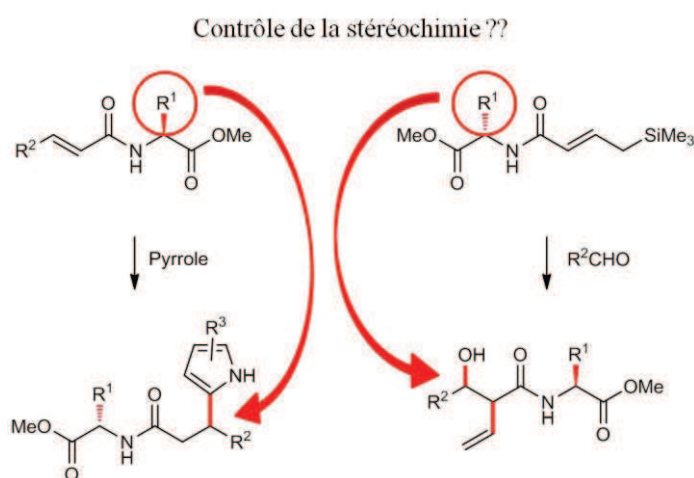


Schéma 2 : Stéréochimies pouvant être contrôlées par les structures étudiées.

Les composés étudiés au cours de ces travaux de thèse peuvent être considérés comme une jonction entre l'approche du pool chiral et celle des auxiliaires chiraux, les composés obtenus pouvant être clivés au niveau de la fonction amide sous certaines conditions.

CHAPITRE 1

-

***Alkylation de Friedel-Crafts entre les pyrroles
non protégés et les acrylamides chiraux***

CHAPITRE 1 : Alkylation de Friedel-Crafts entre les pyrroles non protégés et les acrylamides chiraux

Le rôle majeur de la protéine dans les processus physiologiques (catalyse, reconnaissance moléculaire) conduit à rechercher en permanence des architectures moléculaires capables de mimer leurs homologues naturels et ainsi permettre la compréhension de certains phénomènes liés de façon étroite à l'organisation structurale de ces protéines. Parmi les différentes organisations possibles, se trouvent les structures de type feuillets, caractérisées par l'établissement de liaisons hydrogène entre deux chaînes peptidiques liées entre elles par un espaceur. Bien qu'ils représentent une des trois structures secondaires les plus souvent rencontrées dans les structures biologiques, les feuillets β sont encore peu étudiés (Figure 5).

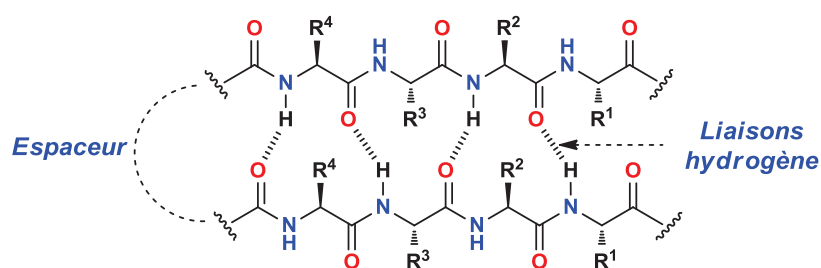


Figure 5: Structures secondaires de type feuillets β .

Différentes structures ont été utilisées comme espaceur pour induire l'établissement de structures secondaires comme les feuillets β . Parmi ces exemples, nous retrouvons les structures de type polyurées (**A**) dont la présence de liaisons hydrogènes intramoléculaires entre deux urées permet un alignement des chaînes peptidiques sous la forme de feuillets parallèles.⁶ Gellman a utilisé le 1,2-*cis*-cyclohexane dicarboxamide (**B**) pour orienter des séquences peptidiques sous forme de feuillets β -parallèles.⁷ Un dernier exemple d'espaceur est celui de Nowick décrivant l'utilisation de structures dérivées du dibenzofurane (**C**).⁸ Ce type de composé permet l'obtention de structures secondaires de type feuillets β anti-parallèles (Figure 6).

⁶ Nowick, J. S.; Mahrus, S.; Smith, E. M.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1066-1072.

⁷ Freire, F.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7970-7972.

⁸ Yin, H. *ISRN Biochemistry* **2012**, Article ID: 692190.

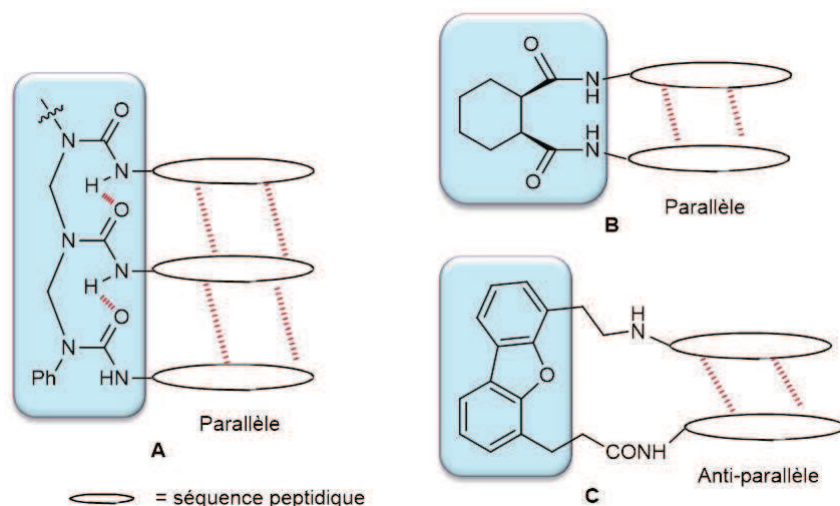


Figure 6: Espaceurs permettant l'établissement de feuillets β .

Nous envisageons d'étudier le cas du pyrrole comme espaceur en raison de sa structure plane ainsi que ses deux positions nucléophiles. De plus l'atome d'azote de ce composé peut permettre de réaliser des aménagements fonctionnels. Les enchaînements peptidiques seront incorporés sur le noyau pyrrolique via une espèce électrophile permettant la création d'une liaison carbone-carbone (Schéma 3).

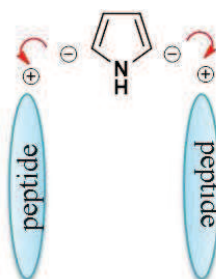


Schéma 3: Utilisation du pyrrole comme espaceur dans les structures peptidiques.

Notre choix s'est porté sur les acrylamides chiraux dérivés d'acides aminés ou de structures polypeptidiques. Malgré leur fonctionnalité, ces espèces électrophiles de type accepteurs de Michael sont peu utilisées pour la création de liaisons C-C. Ce premier chapitre sera consacré à l'étude de la réactivité en β de ces composés (Figure 7).

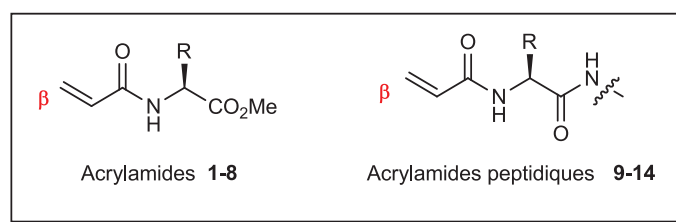


Figure 7 : Structure des acrylamides chiraux étudiés.

La méthodologie de synthèse développée dans cette partie est une variante de la réaction de Friedel-Crafts permettant la création de liaisons Csp^2 - Csp^3 entre un composé hétéroaromatique et un accepteur de Michael, dans notre cas des composés pyrroliques et des acrylamides chiraux (Schéma 4). Cette addition catalysée par les acides de Lewis sera exclusivement étudiée dans le cas de pyrroles non-protégés. Au cours de ces travaux, nous étudierons plusieurs aspects de cette réaction comme la compatibilité des structures peptidiques complexes ainsi que la diastéréosélectivité dans le cas d'acrylamides substitués. Nous nous intéresserons également aux différents activateurs permettant cette réaction ainsi qu'aux limites de celle-ci.

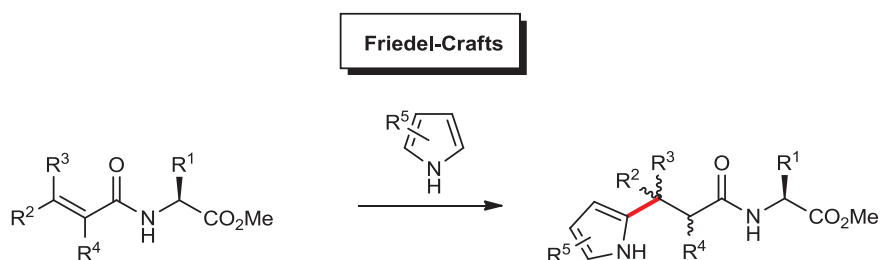


Schéma 4 : Alkylation de Friedel-Crafts envisagée.

I. Généralités

I.1. Les acrylamides

I.1.1. Réactivité des acrylamides

Les acrylamides sont les dérivés α,β -insaturés d'amides. Bien que ce soient des composés chimiques simples, ils possèdent des propriétés remarquables. Malgré le fait que la toxicité de certains membres de cette famille soit avérée, leur usage reste répandu dans de nombreux domaines.

L'un des exemples les plus connus est son utilisation en tant que monomère dans des réactions de polymérisation. Les polyacrylamides ainsi obtenus trouvent des applications dans le domaine agricole, en tant qu'additifs dans les herbicides, et environnemental où ils sont utilisés comme agents d'épuration de l'eau. Ces polymères sont également utilisés en biochimie comme matrice dans la séparation des protéines par électrophorèse.

La double liaison présente sur ce composé permet de nombreuses transformations chimiques comme les additions 1,4, les réactions de métathèse⁹ ou encore les cycloadditions (Schéma 5).¹⁰

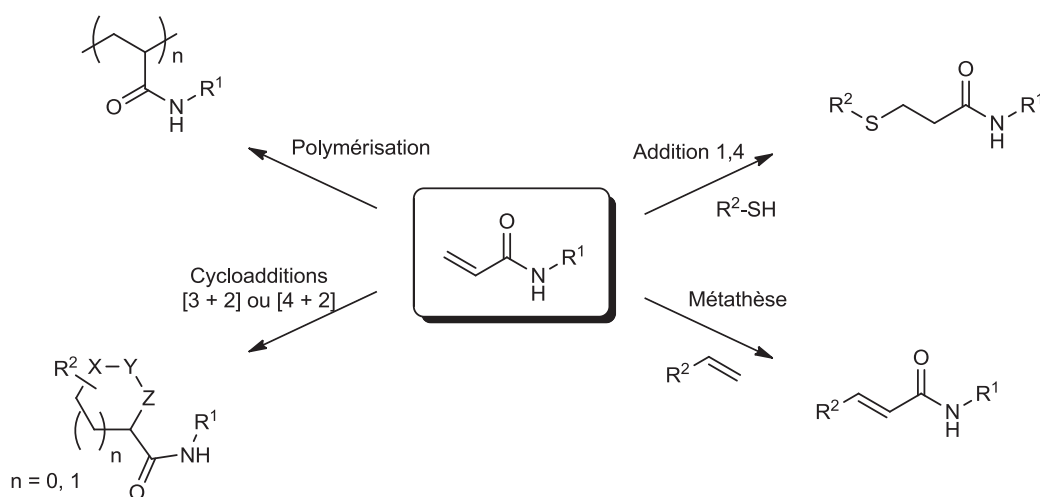


Schéma 5 : Exemples de réactivité des acrylamides.

⁹ Les réactions de métathèse d'acrylamides seront détaillées dans le chapitre suivant.

¹⁰ Pour des exemples de cycloadditions sur les acrylamides, voir : a) Lamy-Schelkens, H.; Giomi, D.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5887-5890. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Pratelli, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2929-2935. c) Didier, D.; Schultz, E. *Synlett* **2012**, 23, 1309-1314. d) Robinson, J. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; Schelter, E. J. *Organometallics* **2013**, 32, 1493-1499. e) Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 845-883.

Bien que cette structure ne soit pas présente naturellement dans l'organisme humain, il a été récemment montré que certaines bactéries produisent des acrylamides d'acides aminés, certaines séquences d'ADN de leur génome codant notamment pour des motifs *N*-acryloyl-Lysine.¹¹

Nous retrouvons le motif acrylamide dans certaines substances naturelles comme la Geldanamycine¹² présentant des activités antibiotiques, ou la Syringoline A, anticancéreux prometteur (Figure 8).¹³

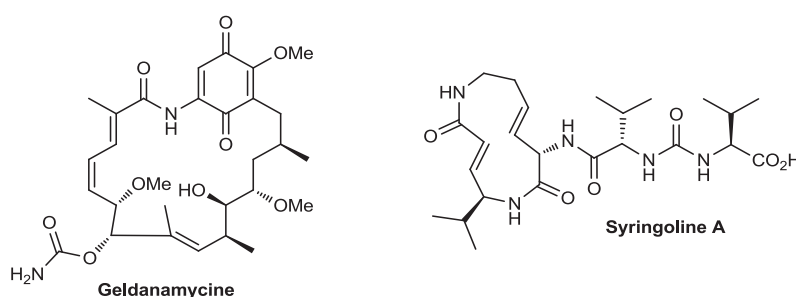


Figure 8 : Exemples de produits naturels portant un motif acrylamide.

Dans nos travaux, nous utiliserons la réactivité des acrylamides dérivés d'amino esters. Ces derniers sont obtenus rapidement par traitement des amino esters, ou peptides correspondants par le chlorure d'acryloyle. Malgré la grande fonctionnalité de ce type d'acrylamide, leur utilisation n'a que très peu été rapportée dans littérature (Schéma 6).

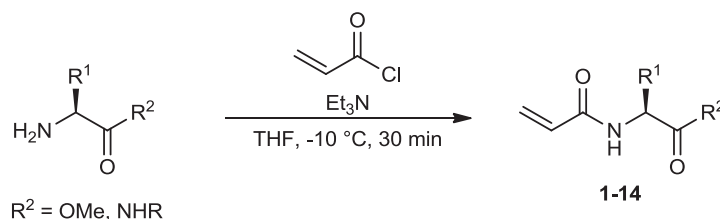


Schéma 6 : Synthèse d'acrylamides.

¹¹ Lee, Y. -J.; Wu, B.; Raymond, J. E.; Zeng, Y.; Fang, X.; Wooley, K. L.; Liu, W. R. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1664-1670.

¹² Andrus, M. B.; Meredith, E. L.; Hicken, E. J.; Simmons, B. L.; Glancey, R. R.; Ma, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.

¹³ Chiba, T.; Hosono, H.; Nakagawa, K.; Asaka, M.; Takeda, H.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4836-4839.

Nous retrouvons tout de même quelques exemples d'utilisation sous forme de polymères d'acrylamides d'acides aminés, ayant été développés et semblent présenter des activités antibactériennes intéressantes.¹⁴

Ces structures sont également des alcènes et à ce titre, des transformations chimiques peuvent être envisagées. Muñiz a réalisé l'aminohydroxylation de l'acrylamide dérivé de l'alanine **L1**. Il obtient le composé hydroxylé **L2** avec un bon rendement de 96% et un rapport diastéréoisomérique intéressant de 7:1 (Schéma 7).¹⁵ Cette méthode s'est révélée être une voie de synthèse intéressante d'analogues de peptides β .

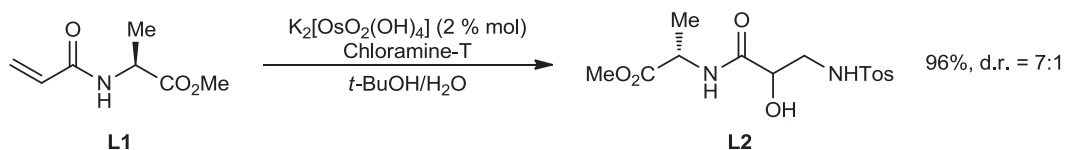


Schéma 7

Un autre exemple utilise la double liaison de l'acrylamide pour réaliser l'addition d'espèces radicalaires. Ces additions utilisant des radicaux, générés par l'iodure de samarium, à partir des oxazolidinones **L3**, ont été réalisées avec des acrylamides d'amoesters mais également des acrylamides de peptides **L4** (Schéma 8).¹⁶ La même équipe a également utilisé des nitrones comme espèce radicalaire.¹⁷

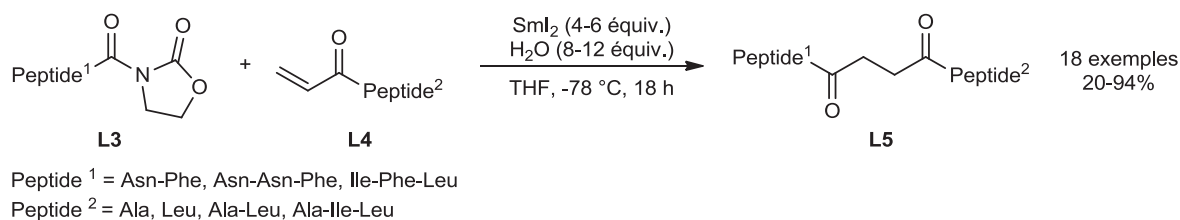


Schéma 8

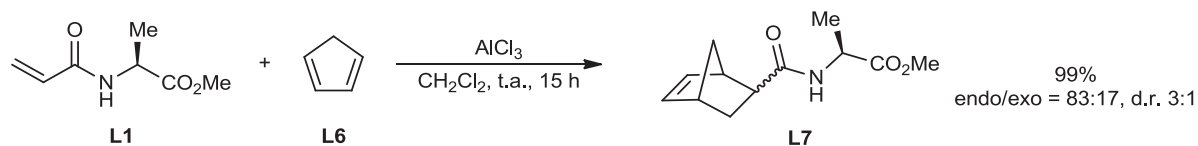
¹⁴ a) Bentolila, A.; Vlodavsky, I.; Ishai-Michaeli, R.; Kovalchuck, O.; Haloun, C.; Domb, A. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2591-2600. b) Mori, H.; Sutoh, K.; Endo, T. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9055-9065.

¹⁵ Streuff, J.; Osterath, B.; Nieger, M.; Muñiz, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3492-3496.

¹⁶ Mittag, T.; Christensen, K. L.; Lindsay, K. B.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1088-1092.

¹⁷ Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231.

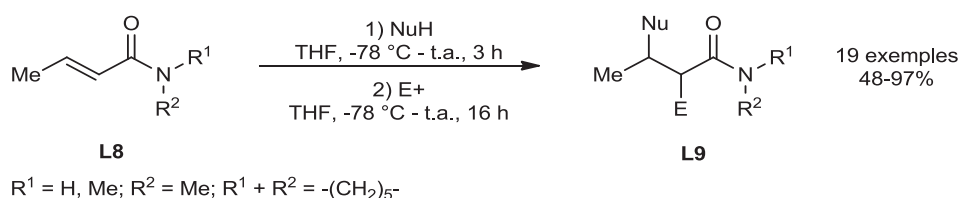
Enfin, nous retrouvons quelques exemples dans lesquels les acrylamides d'acides aminés sont utilisés comme partenaires de réactions de Diels-Alder (Schéma 9).¹⁸



I.1.2. Additions conjuguées sur les acrylamides

Les acrylamides étant de bons accepteurs de Michael, on retrouve, dans la littérature, de nombreux exemples d'addition 1,4 de nucléophiles.¹⁹

Parmi les plus anciennes méthodes, nous retrouvons les additions d'organocuprates. Un exemple datant de 1980 relate de nombreux exemples d'additions de nucléophiles en 1,4, sur les acrylamides **L8**, dont les énolates intermédiaires peuvent être piégés par des espèces électrophiles (Schéma 10).²⁰



¹⁸ a) Avenoza, A.; Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 343-346. Voir aussi: b) Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6133-6136. c) Lamy-Schelkens, H.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5891-5894.

¹⁹ Pour des exemples récents d'additions 1,4 sur les acrylamides, voir: a) Kikuchi, M.; Niikura, S.; Chiba, N.; Terauchi, N.; Asaoka, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 736-737. b) Chea, H.; Sim, H. -S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 855-858. c) Wang, F.; Yang, H.; Fu, H.; Pei, Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 517-519. d) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramirez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3122-3132.

²⁰ Mpango, G. B.; Mahalanabis, K. K.; Mahdavi-Damghani, Z.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4823-4826.

De ces nombreux exemples, les plus étudiés sont les additions de thiols sur les acrylamides. En effet, ce phénomène est très courant dans un processus biologique appelé bioconjugaison.²¹ Cet exemple illustre l'addition 1,4 de cystéine, acide aminé soufré considéré comme marqueur de certaines protéines, sur un acrylamide dérivé d'une structure osidique **L10**, en milieu basique (Schéma 11).²² Ce type de réaction est à l'origine de certains phénomènes comme la reconnaissance moléculaire.

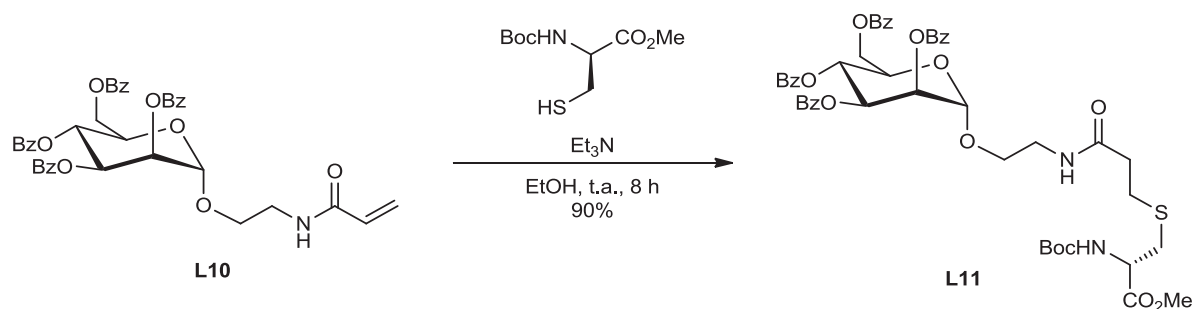


Schéma 11

Nous retrouvons également beaucoup de méthodes permettant l'addition 1,4 de nucléophiles carbonés comme les alcynes²³, les malonates²⁴ ou encore des composés aromatiques²⁵ sur les acrylamides.

1.2. Réactivité du pyrrole vis-à-vis d'électrophiles

Le pyrrole est un composé aromatique à 6 électrons π . Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité et rend ce dernier peu basique. En effet, il a été montré qu'en milieu acide, la protonation s'effectue préférentiellement sur les atomes de carbone, et est thermodynamiquement favorisée sur le carbone de la position 2, donnant deux cations où la charge reste localisée sur l'atome d'azote. Les pK_a pour la protonation en C², en C³ et sur l'atome d'azote sont estimés respectivement à -3,8, -5,9 et -10,0 (Figure 9).

²¹ Pour des revues sur les réactions de bioconjugaison, voir: a) Takaoka, Y.; Ojida, A.; Hamachi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 53, 4088-4106. b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 49, 6974-6998. c) Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 630-640.

²² Thadke, S. A.; Kar, M.; Gupta, S. S.; Hotha, S. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1511-1518.

²³ Ito, J. -I.; Fujii, K.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 601-605.

²⁴ Wang, H.; Guo, L. -N.; Duan, X. -H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10370-10372.

²⁵ Murata, M.; Shimazaki, R.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2002**, 6, 717-719.

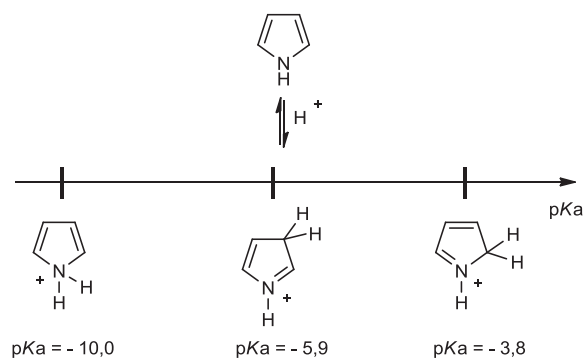


Figure 9 : pKa du pyrrole.

La basicité des composés pyrroliques substitués est directement reliée à la nature des groupements introduits. L'introduction de groupements donneurs augmente le caractère π -excédentaire du pyrrole et par conséquent, sa basicité. Ainsi, le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole présente un pK_a estimé à +3,75.²⁶ De façon inverse, l'introduction d'un groupement électroattracteur défavorise la protonation du pyrrole. En se basant sur ses observations expérimentales, Mayr développa une échelle de nucléophilie concernant un grand nombre de composés, en particulier les pyrroles pour lesquels une corrélation directe entre les paramètres de nucléophilie N et leurs pK_a a été établie (Figure 10).²⁷

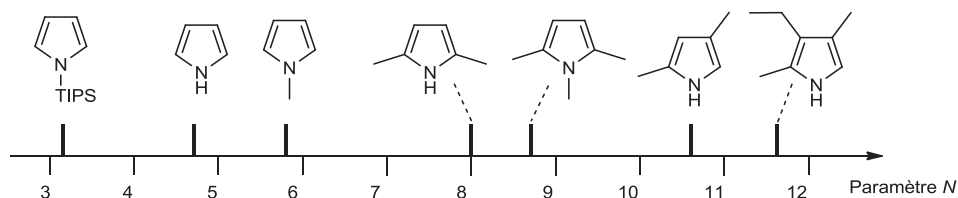


Figure 10 : Echelle de Mayr de nucléophilie des pyrroles.

La protonation rapide sur les atomes de carbones C^2 ou C^5 est un des inconvénients majeurs des composés pyrroliques qui ont tendance à la polymérisation cationique, dont une faible quantité d'acide peut suffire à l'initier même à basse température.²⁸

Le pyrrole, hétérocycle π -excédentaire, est fréquemment utilisé dans les réactions de substitutions électrophiles. Comme tous les composés aromatiques, plusieurs positions sont possibles pour la réaction de substitution et dans le cas du pyrrole, il s'agit des positions C^2 et

²⁶ Terrier, F. G.; Debleds, F. L.; Verchere, J. F.; Chatrousse, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 307-312.

²⁷ Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369-2374.

²⁸ Potts, H. A.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4018-4022.

C³. La stabilité, par résonance, des intermédiaires de Wheland privilégie la substitution en C² pour le pyrrole simple (Schéma 12). La régiosélectivité de cette substitution peut être orientée en faveur de la position C³ par introduction de groupements encombrants ou électroattracteurs sur l'atome d'azote.²⁹

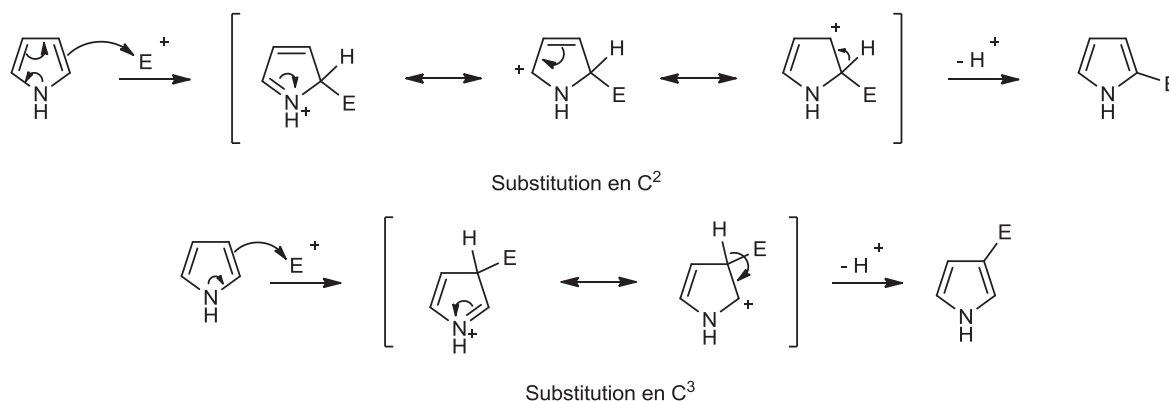


Schéma 12 : Substitution électrophile sur le pyrrole.

Les pyrroles peuvent donc subir des substitutions électrophiles aromatiques classiques: acylation de Friedel-Crafts³⁰, sulfonation,³¹ nitration³² et halogénéation.³³

Les pyrroles peuvent également être utilisés comme partenaires de réactions d'alkylation de Friedel-Crafts. Ce dernier cas sera détaillé dans la suite de ce chapitre.

²⁹ a) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; *Synthesis* **1985**, 353-364. b) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Niall, L.; Gogan, N. J.; McDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896-902. c) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563.

³⁰ a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader, C. E.; McDonald, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4899-4900. b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4901-4904. c) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219. d) Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J. M. J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5740-5743.

³¹ a) Selivanova, S. V.; Dolphin, D.; Bruckner, C.; van Lier, J. E.; Kudrevich, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2697-2699. b) Salamatina, G. V.; Aleksandrov, A. A.; El'chaninov, M. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1720-1725.

³² a) Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 57-62. b) Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5101-5111. c) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *Arkivoc* **2005**, *iii*, 179-191.

³³ Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2005**, 2837-2842.

II. Alkylation de Friedel-Crafts de type 1,4 en série hétérocyclique

II.1. La réaction de Friedel-Crafts et sa version 1,4

Le développement de nouvelles méthodologies permettant la création de liaisons carbone-carbone comme les réactions de type Aldol, Diels-Alder, Michael et Friedel-Crafts, a eu, et continue d'avoir, un impact considérable sur la chimie organique contemporaine, en apportant des outils synthétiques performants et économiques en atomes. Parmi ces réactions innovantes et remarquables, la plus ancienne est l'alkylation de Friedel-Crafts qui reste l'une des plus étudiée et dont le large champ d'application a eu un rôle majeur dans la synthèse de molécules de plus en plus complexes.³⁴

Développée conjointement en 1877 par Charles Friedel et James Crafts, cette réaction permet l'alkylation de composés aromatiques par des halogénures d'alkyles en utilisant une catalyse par les acides de Lewis (Schéma 13).³⁵

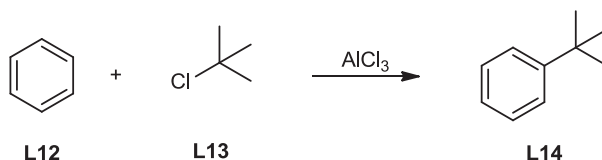


Schéma 13

Dès lors de nombreuses variantes de cette réaction sont apparues, réduisant la quantité d'activateur nécessaire à la réalisation de la réaction, utilisant de nouvelles espèces nucléophiles et permettant ainsi de réduire l'usage des halogénures d'alkyles souvent toxiques.

Les nucléophiles les plus couramment utilisés pour ces réactions d'alkylation de Friedel-Crafts peuvent être des composés carbonylés, des alcools ou encore des alcènes électrodéficients activés par les acides de Lewis (A. L.) (Schéma 14).³⁶

³⁴ a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550-556. b) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199-1222.

³⁵ a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1392-1395. b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, 84, 1450-1454. c) Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725-791.

³⁶ a) Galloway, N. O. *Chem. Rev.* **1935**, 17, 327-392. b) Olah, G. A. *Friedel Crafts and Related Reactions*;

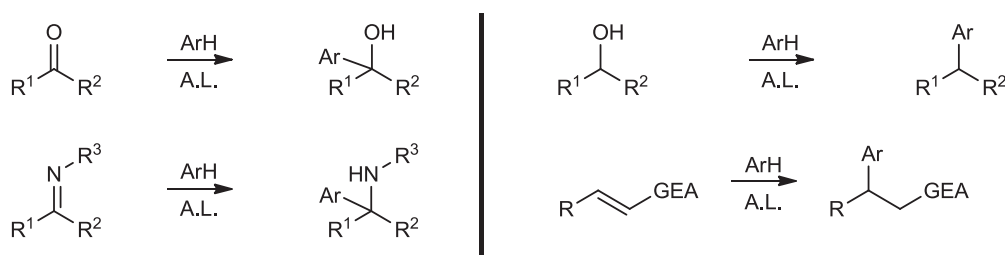


Schéma 14

Les publications traitant d'alkylation de Friedel-Crafts n'ont cessé de croître, surtout depuis les années 2000. Cependant nous pouvons recenser, avant cette période, quelques contributions sporadiques dans ce domaine qui posèrent les fondations de ce qu'est l'étude de la réaction de Friedel-Crafts telle que nous la connaissons aujourd'hui.

De nombreuses synthèses totales utilisant la réaction de Friedel-Crafts, catalysées par différents acides de Lewis, ont été réalisées comme celle du Flinderole C,³⁷ de la Talaumidine³⁸ ou encore de la Platensimycine (Figure 11).³⁹

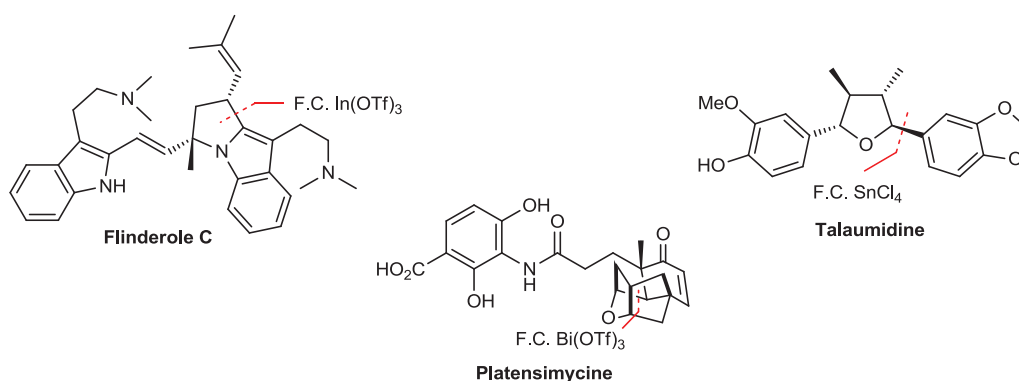


Figure 11 : Exemples de synthèses totales utilisant la réaction de Friedel-Crafts.

Wiley-Interscience: New York, **1964**; Vol. II, Part 1. c) Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry A Century of Discovery*; Dekker: New York, **1984**. d) Olah, G. A.; Krishnamurthi, R.; Prakash, G. K. S. *Friedel-Crafts Alkylations in Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**.

³⁷ Grzybowski, P. L. B.Sc. Thesis, Georgia Institute of Technology, Atlanta, **2012**.

³⁸ Esumi, T.; Hojyo, D.; Zhai, H.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3979-3983.

³⁹ Eey, S. T. -C.; Lear, M. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5510-5513.

De nombreuses versions énantiosélectives ou diastéréosélectives de cette réaction ont également été reportées⁴⁰ depuis l'apparition, en 1985, de la première alkylation énantiosélective. Il s'agit de l'alkylation de phénols **L15** par le trichloroacétaldéhyde (chloral) **L16** en utilisant un acide Lewis chiral à base d'aluminium dérivé du menthol.⁴¹ Ces premiers essais ont présenté des énantiosélectivités très prometteuses allant jusqu'à 80%, cependant l'agent chiral devait être utilisé en quantité stœchiométrique (Schéma 15).

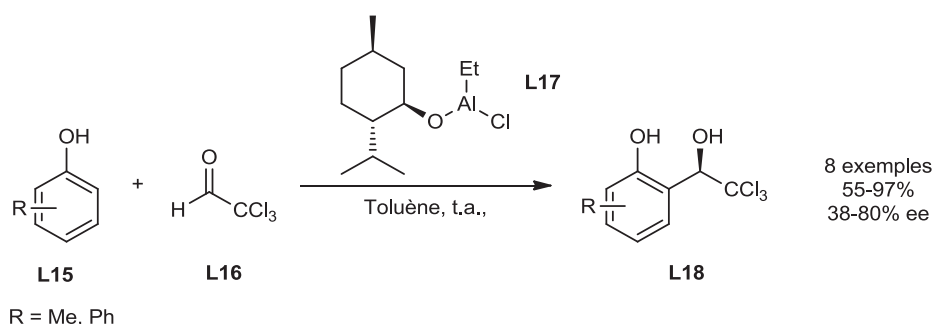


Schéma 15

Les composés carbonylés α,β -insaturés sont également de bons substrats pour la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts lorsqu'ils sont activés par un acide de Lewis. La réactivité particulière de ces composés comme accepteurs de Michael permet de réaliser ces alkylations en position β . Bien que les composés aromatiques utilisés dans ce cas doivent être riches en électrons, les conditions nécessaires pour réaliser ces réactions restent proches de celles des alkylations de type 1,2. Par exemple, Jørgensen utilisa le complexe cuivre-bisoxazoline pour alkyler le *para*-anisole avec de bons excès énantiomériques (Schéma 16).⁴²

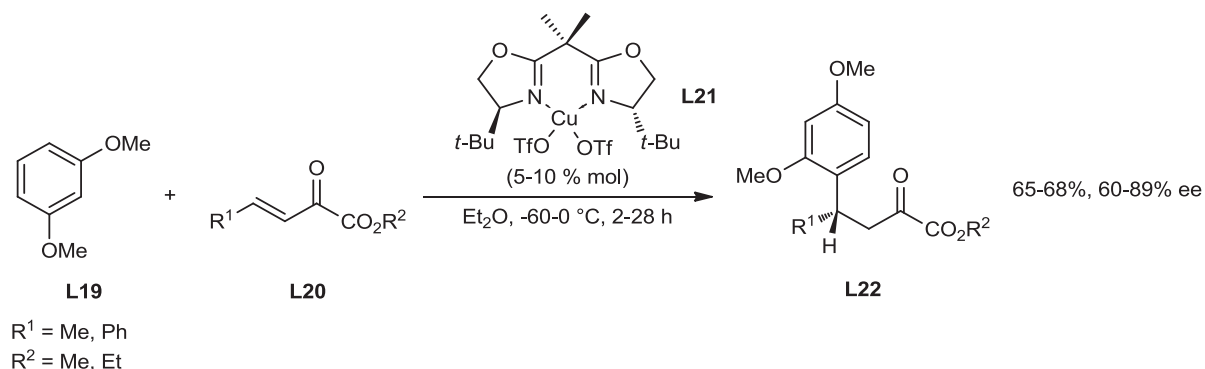


Schéma 16

⁴⁰ a) Bandini, M.; Umani-Ronchi, A. *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**; pp 1-301. b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915. c) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, n°6.

⁴¹ Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5018-5022.

⁴² Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *46*, 160-163.

Evans utilisait un ligand chiral de type pyridine bis-oxazoline, complexant le triflate de scandium, pour additionner le composé aromatique **L23** sur l'acylphosphonate α,β -insaturé **L24**. Des bonnes sélectivités ont été obtenues donnant, après conversion du phosphonate en ester, le composé **L26** avec un rendement de 78% (Schéma 17).⁴³

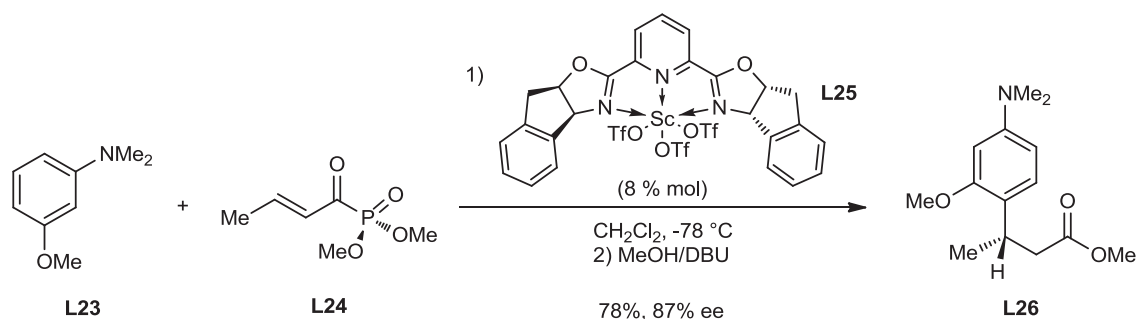


Schéma 17

L'organocatalyse n'est pas exclue pour ces réactions d'alkylation. Ainsi ces additions conjuguées peuvent être réalisées sur des aldéhydes α,β -insaturés en utilisant des catalyseurs de type imidazolidinone **L29**.⁴⁴ Les excès énantiomériques obtenus par cette méthode sont très bons allant jusqu'à 99% (Schéma 18).

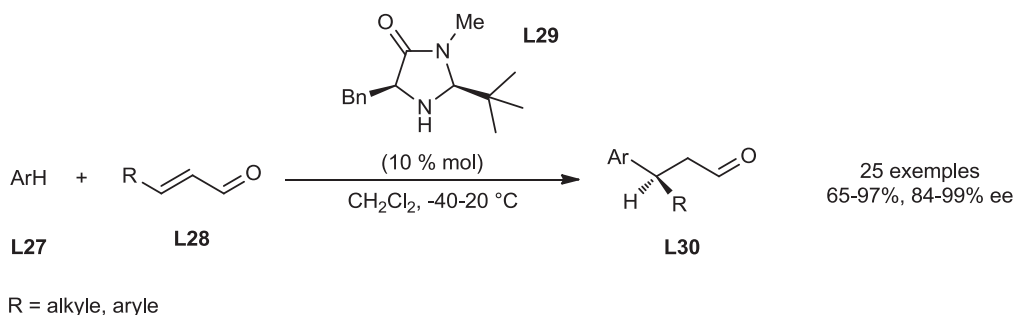


Schéma 18

Il a été montré que des composés aromatiques peuvent être additionnés en 1,4 sur les acrylamides **L31** en présence d'AlCl₃ comme acide de Lewis (Schéma 19).⁴⁵ Cette réactivité a également été observée de façon intramoléculaire en utilisant des acrylamides aromatiques.⁴⁶

⁴³ a) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781. b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. -J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029-10041.

⁴⁴ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.

⁴⁵ Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4039-4047.

⁴⁶ Tian, J.; Li, L.; Yan, X.; Chen, L. *J. Heterocycl. Chem.* Doi: 10.1002/jhet.1895.

Ces exemples sont les seuls traitant le cas d'alkylation de Friedel-Crafts de dérivés benzéniques en utilisant des acrylamides comme accepteurs de Michael.

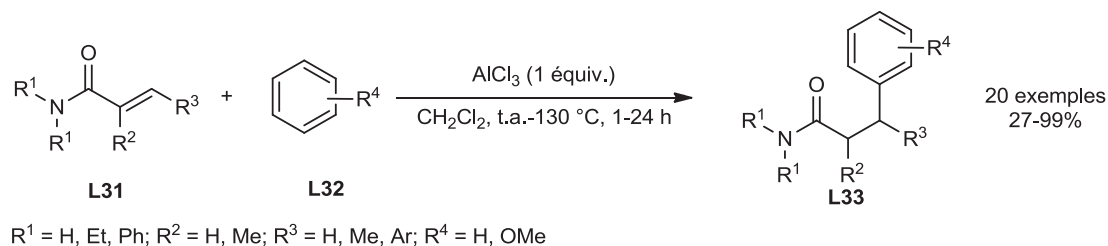


Schéma 19

II.2. Alkylation de Friedel-Crafts d'hétérocycles en version 1,4

La possibilité de créer de nouvelles liaisons C-C par cette réaction de Friedel-Crafts a représenté une avancée majeure dans le domaine de la synthèse organique. L'extension de cette réaction à d'autres composés aromatiques, comme les hétérocycles azotés, soufrés ou oxygénés, est un enjeu crucial permettant de fonctionnaliser ces hétérocycles extrêmement sensibles aux conditions opératoires parfois rencontrées pour réaliser des réactions de substitutions électrophiles sur le noyau benzénique.

Durant la dernière décennie, un grand nombre de nouvelles méthodes douces, ont été reportées permettant l'alkylation d'hétérocycles de façon catalytique et énantiosélective.

II.2.1. Alkylation de furanes en version 1,4

Dans le cas du furane, nous retrouvons quelques exemples d'alkylations de Friedel-Crafts en version 1,4 comme celui décrit en 2008 par Tamariz et son équipe lors de leur synthèse totale de la Rehmanone B. Dans ce cas, une catalyse par le complexe trifluorure de bore étherate permet l'addition du furane en 1,4 sur l'alcène électrodéficient **L35** avec des rendements corrects (Schéma 20).⁴⁷

⁴⁷ Quiroz-Florentino, H.; Aguilar, R.; Santoyo, B. M.; Díaz, F.; Tamariz, J. *Synthesis* **2008**, 7, 1023-1028.

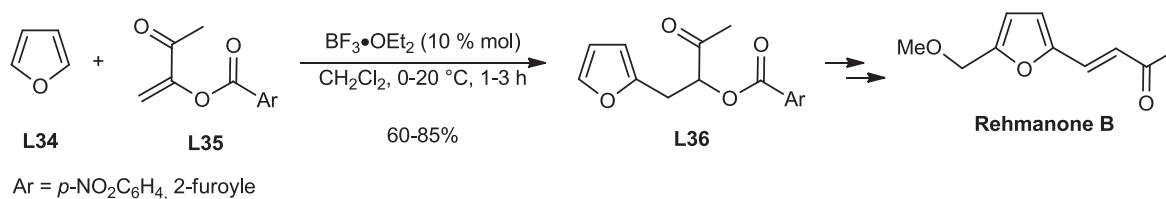


Schéma 20

Les furanes peuvent être alkylés de façon hautement énantiosélective par les α-cétoester-β,γ-insaturés par une catalyse au cuivre dans les conditions décrites par Jørgensen (Schéma 21).⁴⁸

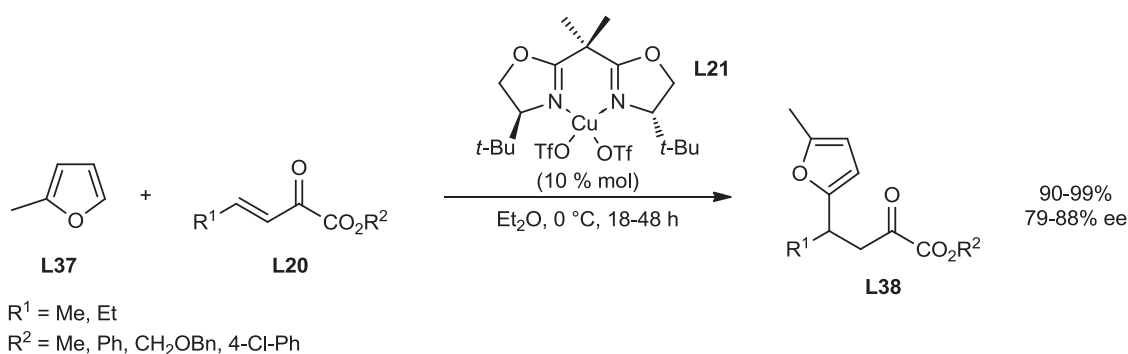


Schéma 21

Les nitroalcènes sont des composés très intéressants permettant d'avoir accès à de nombreux dérivés azotés par simple transformation du groupement nitro. C'est très logiquement que des additions 1,4 ont été développées en utilisant les nitroalcènes comme accepteurs de Michael.

Récemment, une version racémique d'addition 1,4 de furane sur les nitroalcènes a été reportée. Cette méthode repose sur l'utilisation de perchlorate de lithium comme acide de Lewis permettant l'accélération de cette alkylation de Friedel-Crafts (Schéma 22).⁴⁹

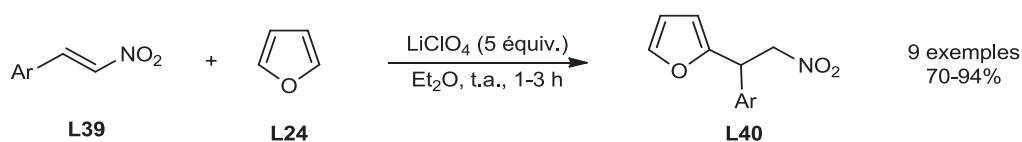


Schéma 22

⁴⁸ Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 160-163.

⁴⁹ Stoermer, M. J.; Richter, H. -M.; Kaufmann, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6776-6778.

Une méthode organocatalytique a également été reportée permettant l'alkylation de furanes en utilisant des alkylidènes malonates. L'organocatalyse par un dérivé de thiourée portant une diamine chirale permet d'obtenir d'importantes énantiosélectivités (Schéma 23).⁵⁰

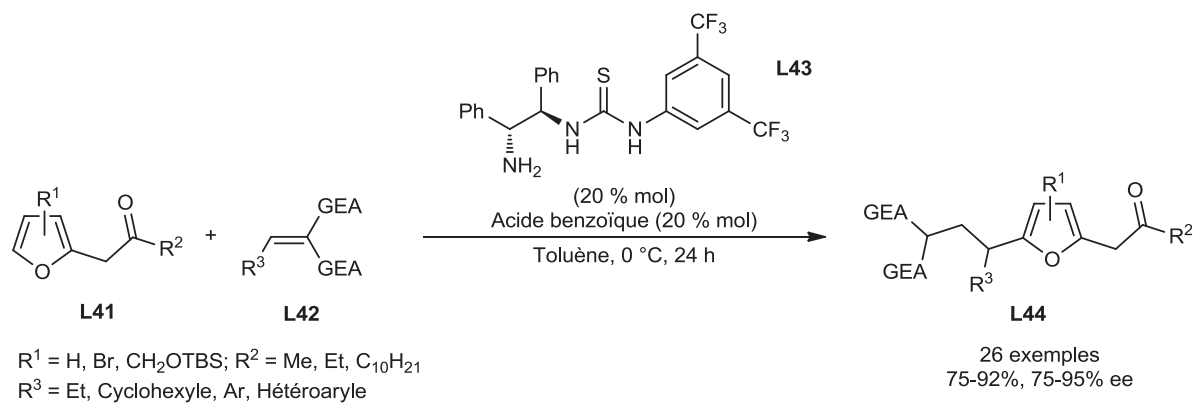


Schéma 23

II.2.2. Alkylation de thiophènes en version 1,4

Dans le cas du thiophène, un des rares exemples d'alkylation de Friedel-Crafts en 1,4 sur des accepteurs de Michael a été décrit en 1997. L'accepteur utilisé dans ce cas est le *N,N*-diméthylacrylamide **L45** qui, par traitement à l'anhydride triflique, produit l'intermédiaire iminium acrylique **L46** réagissant ensuite avec le thiophène (Schéma 24).⁵¹

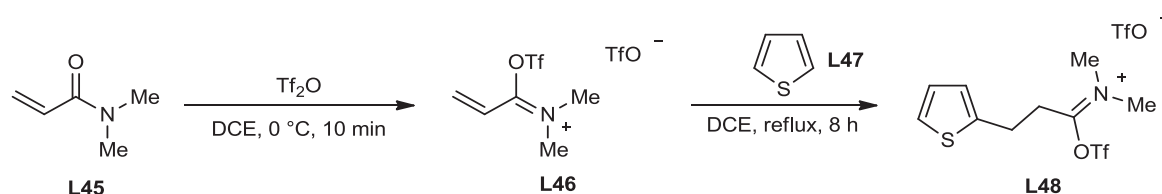


Schéma 24

⁵⁰ Li, J. -L.; Yue, C. -Z.; Chen, P. -Q.; Xiao, Y. -C.; Chen, Y. -C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5449-5452.

⁵¹ Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **1997**, 465-468.

II.2.3. Alkylation d'indoles en version 1,4

Parmi les hétérocycles étudiés, l'indole regroupe la majorité des publications.⁵² De très nombreuses méthodes d'alkylations de Friedel-Crafts en 1,4 utilisant les indoles ont été reportées, notamment sur les nitrooléfinés, conduisant à des précurseurs clés de dérivés de tryptamines.⁵³

Parmi les plus récentes, les complexes de cuivre ont été utilisés pour réaliser l'addition 1,4 d'indoles sur des alcènes électrodéficients. L'ajout d'un ligand chiral de type bisoxazoline **L50** permet d'obtenir de bons excès énantiomériques dans le cas où l'accepteur de Michael est un α -cétoester- β,γ -insaturé (Schéma 25).⁵⁴ Cette méthode d'alkylation 1,4 utilisant des complexes chiraux de métaux a fait l'objet d'un très grand nombre de publications.⁵⁵

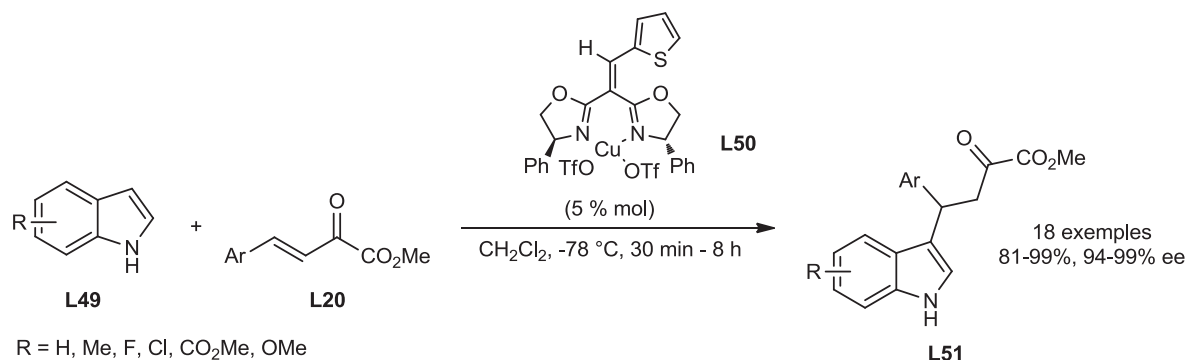


Schéma 25

Récemment, l'équipe de Pedro a montré l'efficacité d'un complexe chiral de hafnium portant un ligand de type binaphtol dans cette réaction d'alkylation d'indoles (Schéma 26).⁵⁶

⁵² Pour des revues sur les alkylations de Friedel-Crafts d'indoles, voir: a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173-1193. b) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 673-714. c) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 4449-4465.

⁵³ Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7108-7149.

⁵⁴ Liu, L.; Ma, H.; Xiao, Y.; Du, F.; Qin, Z.; Li, N.; Fu, B. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9281-9283.

⁵⁵ Pour des exemples récents d'alkylations de Friedel-Crafts d'indole utilisant des complexes métalliques chiraux, voir: a) Barakat, A.; Islam, M. S.; Al Majid, A. M. A.; Al-Othman, Z. A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5185-5192. b) Patil, D. V.; Cavitt, M. A.; Grzybowski, P.; France, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10337-10339. c) Weng, J. -Q.; Deng, Q. -M.; Wu, L.; Xu, K.; Wu, H.; Liu, R. -R.; Gao, J. -R.; Jia, Y. -X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 776-779. d) Carmona, D.; Méndez, I.; Rodríguez, R.; Lahoz, F. J.; García-Orduña, P.; Oro, L. A. *Organometallics* **2014**, 33, 443-446. e) Gao, J. -R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W. -B.; Han, L.; Jia, Y. -X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2983-2986. f) Kieffer, M. E.; Repka, L. M.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5131-5137. g) Li, W. -J. *Catal. Commun.* **2014**, 52, 53-56. h) Liu, X. -L.; Yu, Z. -B.; Pan, B. -W.; Chen, L.; Feng, T. -T.; Zhou, Y. *J. Heterocycl. Chem.* Doi: 10/1002/jhet.1949.

⁵⁶ Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1902-1907.

La même équipe avait préalablement reporté une efficacité moindre des complexes chiraux à base de titane ou de zirconium, pour réaliser la même réaction.⁵⁷

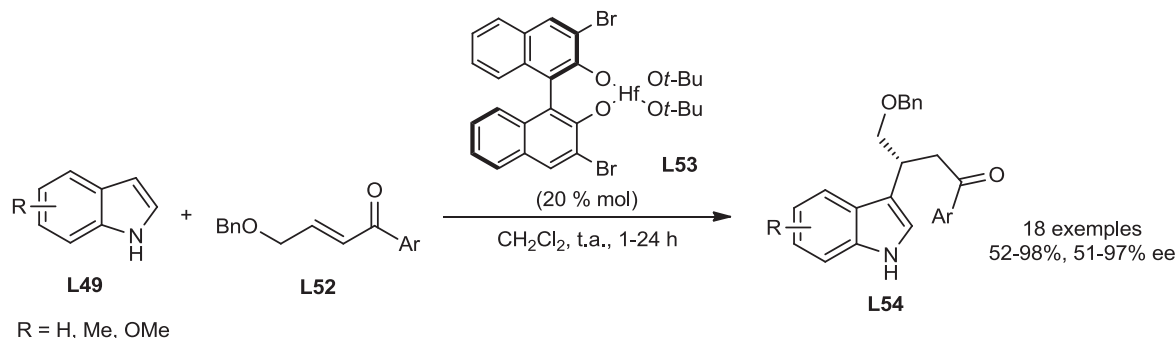


Schéma 26

D'autres méthodes originales permettent de réaliser ces réactions. Par exemple l'utilisation de l'irradiation micro-onde a été reportée dans le cas d'alkylation d'indoles en utilisant le triflate d'aluminium comme acide de Lewis. Les temps de réaction sont très courts et présentent de bons rendements. De plus, cet exemple utilise le polyéthylène glycol comme solvant, permettant son recyclage en fin de synthèse (Schéma 27).⁵⁸

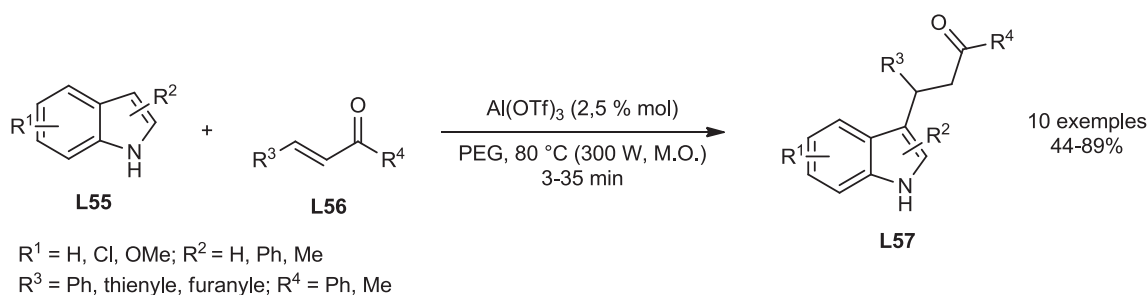


Schéma 27

L'organocatalyse par les dérivés de proline permet également de réaliser des alkylations de Friedel-Crafts dans le cas où l'acroléine est utilisée comme accepteur de Michael. Les iminiums chiraux générés par ce type de catalyse permettent d'obtenir les produits d'additions avec de bons rendements et des énantiosélectivités importantes.⁵⁹ C'est cette méthode d'activation par organocatalyse qui a été retenue par Zhang pour réaliser la synthèse formelle

⁵⁷ a) Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2601-2604. b) Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9117-9122.

⁵⁸ Gohain, M.; Jacobs, J.; Marais, C.; Bezuidenhoudt, B. C. B. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 1594-1599.

⁵⁹ Pour des exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts organocatalytiques, voir: a) Caruana, L.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Ranieri, S.; Mazzanti, A.; Bernardi, L. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 445-447. b) Mori, K.; Wakazawa, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 1799-1803.

de la Chimonanthine. Dans cet exemple, les accepteurs sont les aldéhydes α,β -insaturés **L58** dérivés des structures de type isatines dont l'utilisation dans la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts présente de bons excès énantiomériques (Schéma 28).⁶⁰

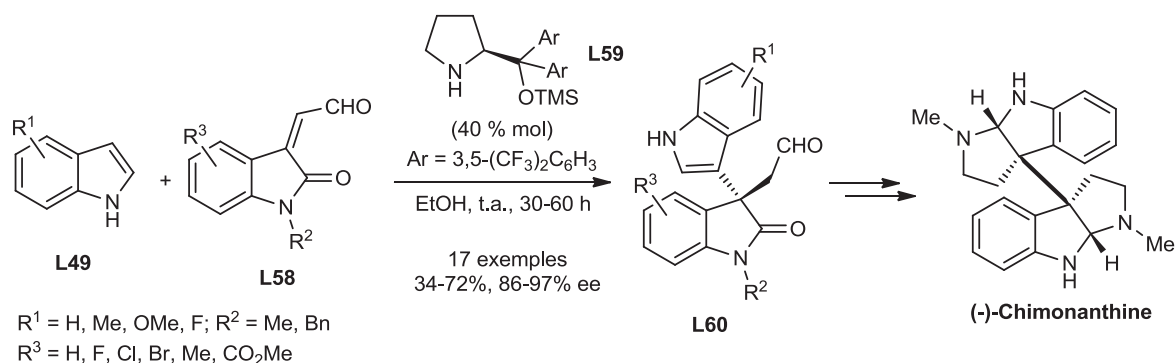


Schéma 28

II.3. Alkylation de Friedel-Crafts de type 1,4 de pyrroles

Le pyrrole a également fait l'objet de beaucoup d'études. Bien que sa réactivité soit différente de celle du noyau indole, on retrouve un très grand nombre de publications traitant simultanément leurs alkylations par différents électrophiles dans des conditions semblables.⁵²

Cependant, certains travaux traitant exclusivement ou majoritairement le cas du pyrrole peuvent être trouvés dans la littérature.

II.3.1. Alkylation de pyrroles en version 1,4

Concernant les réactions de Friedel-Crafts de type 1,4, de nombreuses méthodes ont été reportées. Nous allons détailler quelques exemples parmi les plus récents.

Les maléimides sont des composés intéressants en raison de leur grande diversité de fonctionnalisation. Ils sont également de bons accepteurs de nucléophiles comme l'a montré le groupe de Zhao. Dans cette publication, de nombreux hétérocycles, dont des pyrroles, ont été additionnés en 1,4 sur les maléimides **L62**. Une simple catalyse au chlorure de zinc a permis

⁶⁰ Liu, R.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2266-2269.

d'obtenir les composés **L62** avec de bons rendements (Schéma 29).⁶¹ Nous pouvons retrouver de nombreux exemples utilisant des acides de Lewis utilisés dans les alkylation de pyrroles.⁶²

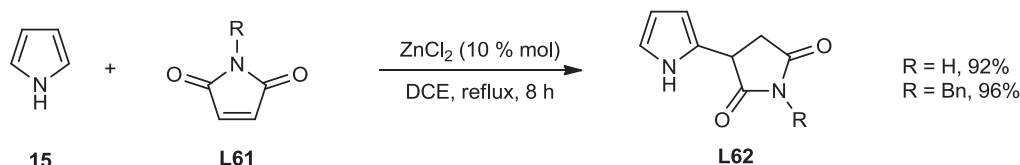


Schéma 29

Les nitrooléfines sont également de très bons accepteurs de Michael. Leur grande réactivité peut permettre de s'affranchir de la présence de catalyseurs et ne peut nécessiter qu'une activation thermique.⁶³ Dans cet exemple, une simple activation par les micro-ondes permet de réaliser cette alkylation avec de bons rendements sur un grand nombre de nitrooléfines (Schéma 30).⁶⁴

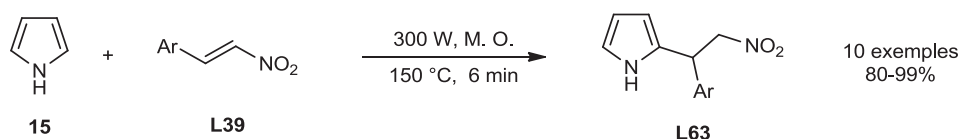


Schéma 30

Le *N*-méthylpyrrole **L64** a été alkylé par les alcènes fluorés **L65** avec, cette fois-ci, une simple catalyse au $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Les rendements en composés pyrroliques fluorés se sont avérés très bons après 16 heures de réaction (Schéma 31).⁶⁵

⁶¹ An, Y. -L.; Shao, Z. -Y.; Cheng, J.; Zhao, S. -Y. *Synthesis* **2013**, 45, 2719-2726.

⁶² Pour des exemples récents d'alkylations de pyrroles utilisant les acides de Lewis, voir: a) Shanahan, C. S.; Truong, P.; Mason, S. M.; Leszczynski, J. S.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3642-3645. b) Wiegand, A.; Hanekamp, W.; Griessbach, K.; Fabian, J.; Lehr, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 48, 153-163. c) Blay, G.; Fernández, I.; Monleón, A.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9264-9270. d) Hong, S. -J.; Yoo, J.; Yoon, D. -Y.; Yoon, J.; Kim, J. S.; Lee, C. -H. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 768-772.

⁶³ Pour des exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts utilisant des nitrooléfines, voir: a) Zhan, Z. -P.; Yang, W. -Z.; Yang, R. -F. *Synlett* **2005**, 2425-2428. b) Baichurina, L. V.; Baichurin, R. I.; Aboskalova, N. I.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80, 2022-2026. c) Berestovitskaya, V. M.; Baichurin, R. I.; Aboskalova, N. I.; Lysenko, K. A.; Berkova, G. A.; Fel'gendler, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79, 2191-2196. d) Malhotra, R.; Ghosh, R.; Dey, T. K.; Chakrabarti, S.; Ghosh, A.; Dutta, S.; Asijaa, S.; Roy, S.; Dutta, S.; Basu, S.; Hajra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 772-780.

⁶⁴ De Rosa, M.; Soriente, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2981-2986.

⁶⁵ Leuger, J.; Blond, G.; Billard, T.; Haufe, G.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 799-803.

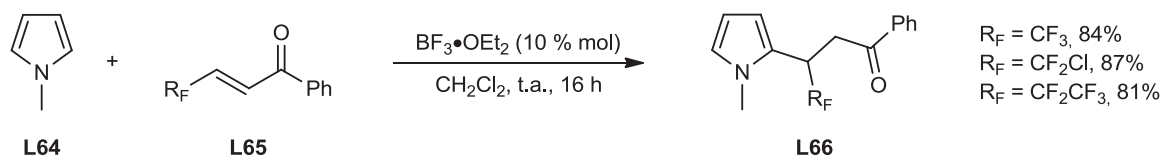


Schéma 31

Un des catalyseurs les plus simples utilisé dans ces réactions est l'iode. En 2007, Das utilise ce simple élément pour catalyser l'alkylation de pyrroles par des cétones α,β -insaturées en quelques minutes. Il relève cependant la présence importante de pyrroles dialkylés. Basé sur ces observations, il réalise la synthèse des 2,5-dialkylpyrroles **L70** de façon sélective en utilisant 3 équivalents de l'accepteur de Michael (Schéma 32).⁶⁶ On recense cependant très peu de travaux faisant état de ce manque de sélectivité lors de cette réaction d'alkylation en 1,4 de pyrrole.⁶⁷

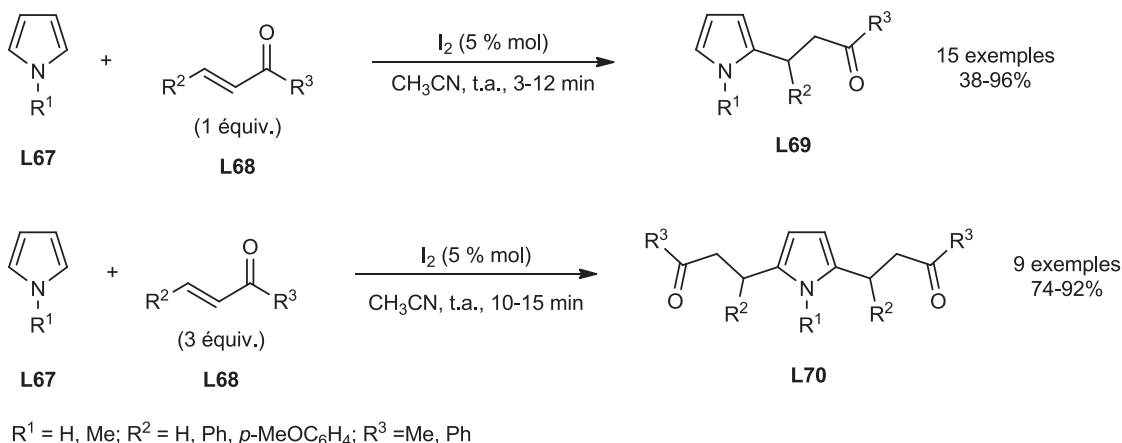


Schéma 32

Les alkylidènes malonates ont également été utilisés comme partenaires de ces réactions. Une catalyse au triflate de cuivre a permis d'obtenir une grande variété de dérivés de 3-pyrrolyl-malonates avec de bons rendements (Schéma 33).⁶⁸ Ce type de réaction peut également se produire en utilisant des alkylidènes malonates cycliques⁶⁹ ou vinylphosphonates portants des groupements ester en position α .⁷⁰

⁶⁶ Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2867-2870.

⁶⁷ a) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1648-1652. b) Xu, R.; Ding, J. C.; Chen, X. A.; Liu, M. C.; Wu, H. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 676-679.

⁶⁸ Unaleroglu, C.; Tasgin, D. I.; Aytac, S.; Temelli, B. *Synthesis* **2009**, 19, 3243-3250.

⁶⁹ Kotljarov, A.; Sevenard, D. V.; Iaroshenko, V. O.; Irgashev, R. A.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P.; Tolmachev, A. A.; Sosnovskikh, V. Y. *Synthesis* **2010**, 4, 671-677.

⁷⁰ Tsagin, D. I.; Unaleroglu, C. *Synthesis* **2013**, 45, 193-198.

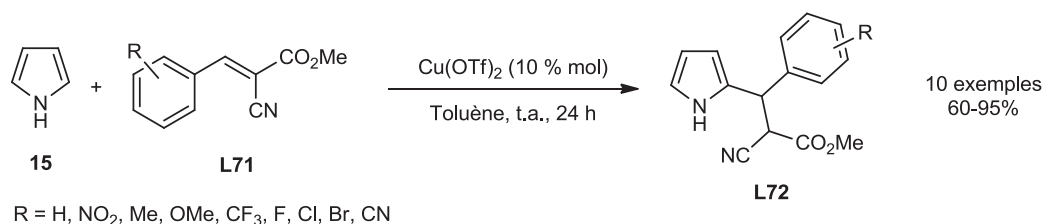


Schéma 33

Les travaux de Bouzbouz ont permis de mettre en évidence le fait que les acrylamides peuvent être utilisés dans ces alkylations. Dans ce cas, des acrylamides aromatiques ont été utilisés pour alkyler des pyrroles de façon intramoléculaire, par une simple activation par AlCl₃. De cette manière, une grande variété de pyrrolobenzodiazocines a été obtenue avec de bons rendements. A noter que cet exemple est le seul utilisant des acrylamides secondaires ou tertiaires comme partenaires réactionnels (Schéma 34).⁷¹

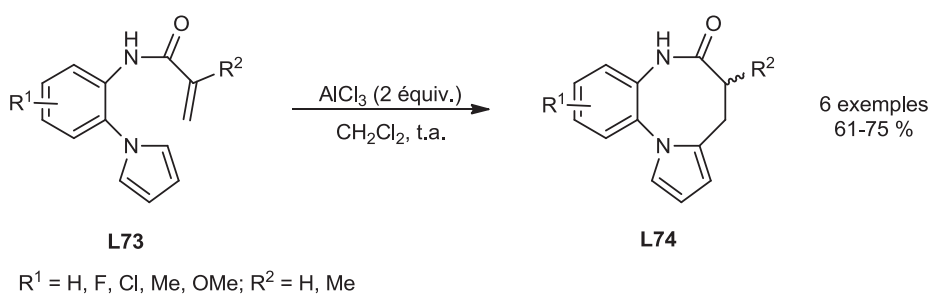


Schéma 34

Un des rares exemples de cette réaction en version diastéréosélective est l'addition du pyrrole sur un dérivé de stéroïde L75 avec une catalyse au chlorure de ruthénium permet dans ce cas, l'addition ne semble produire qu'un unique diastéréoisomère L76 (Schéma 35).⁷²

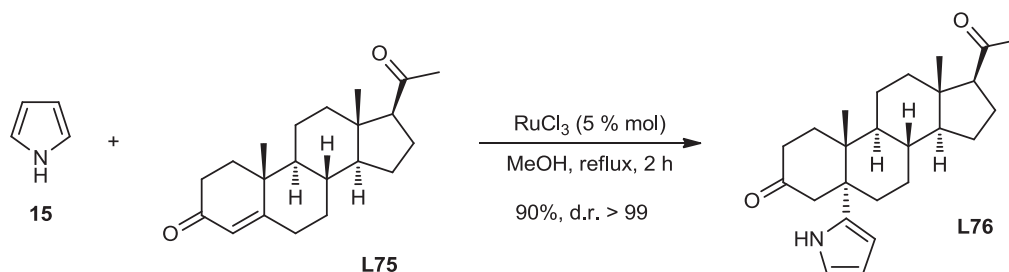


Schéma 35

⁷¹ Bouzbouz, S.; Sanselme, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5884-5887.

⁷² Tabatabaeian, K.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N.; Khorshidi, A. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 1677-1684.

II.3.2. Alkylation énantiosélectives de pyrroles

Les nombreuses avancées réalisées dans le domaine de la synthèse asymétrique ont permis le développement de nombreuses méthodes d'alkylations énantiosélectives de pyrroles par des alcènes électrodéficients. Dans l'étude de ce type de réactions, les deux grands axes que sont la catalyse asymétrique utilisant des ligands chiraux et l'organocatalyse y sont largement représentés. Nous allons en détailler quelques exemples récents.

Organocatalyse énantiosélective:

MacMillan fut le premier à réaliser des alkylations organocatalytiques de pyrroles par des accepteurs de Michael. Dans ces travaux les aldéhydes α,β -insaturés **L28** réagissent avec une amine cyclique chirale de type imidazolinone **L78**. Les iminiums intermédiaires permettent alors l'alkylation de pyrroles de façon énantiosélective avec de très bons enrichissements (Schéma 36).⁷³ Avec l'essor de l'organocatalyse par les iminiums⁷⁴, des dérivés soufrés de ces catalyseurs ont été développés et utilisés dans ces alkylations de Friedel-Crafts.⁷⁵

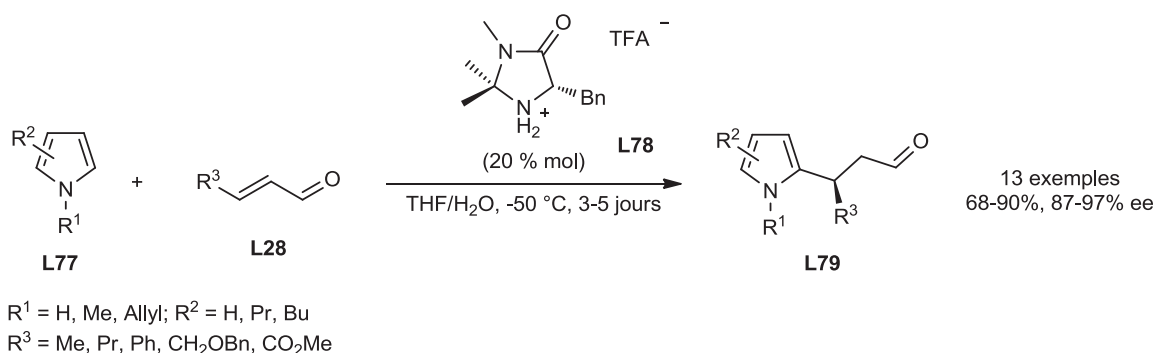


Schéma 36

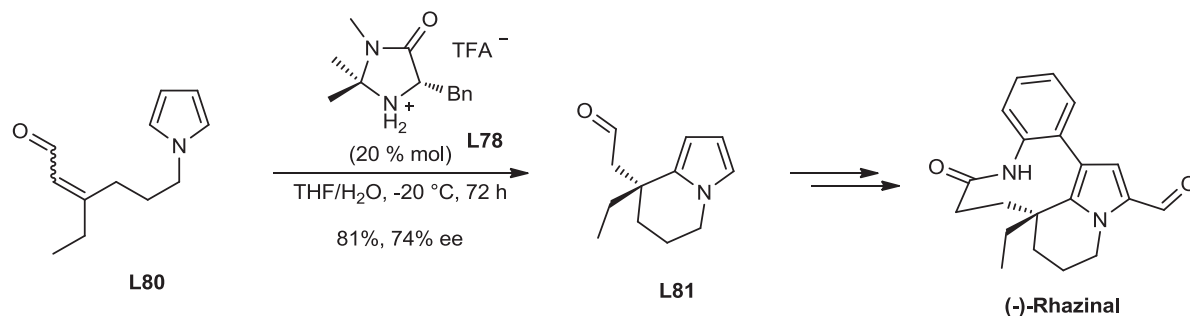
En 2006, cette méthodologie de référence a été utilisée de façon intramoléculaire par Banwell pour réaliser les synthèses totales de quelques composés pyrroliques comme le

⁷³ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.

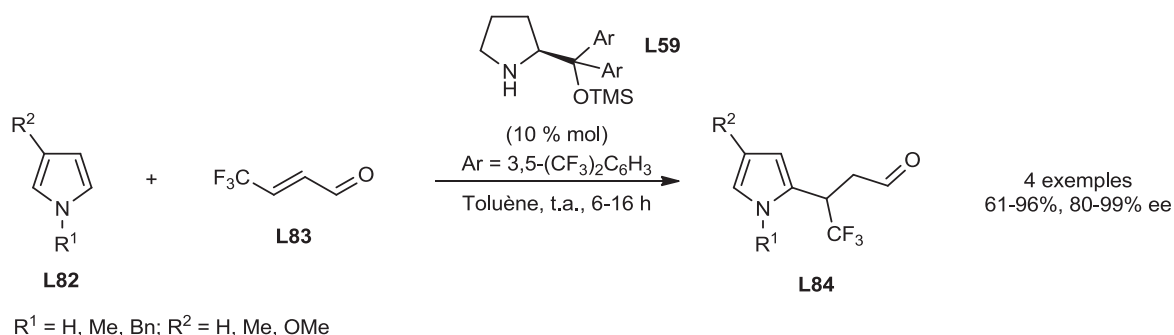
⁷⁴ Pour des revues sur l'organocatalyse par les iminiums, voir: a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470. b) Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281-347.

⁷⁵ Liang, X.; Fan, J.; Shi, F.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2505-2507.

Rhazilinam ou le Rhazinal (Schéma 37).⁷⁶ Bates a également reporté l'utilisation de cette méthode dans sa route vers la synthèse totale de la Sténine.⁷⁷



Les autres organocatalyseurs dérivés d'amines chirales ont été étudiés dans les réactions d'alkylations de pyrroles. Récemment, Shibatomi a utilisé une amine chirale dérivée de la proline **L59** pour catalyser l'addition de pyrrole sur le 4,4,4-trifluorocrotonaldéhyde **L83** en 1,4, avec de bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 38).⁷⁸



En 2013, Enders utilise l'amine chirale primaire **L87**, dérivée des alcaloïdes du quinquina, pour catalyser l'alkylation de pyrroles par des cétones α,β -insaturées. Ces réactions hautement sélectives sont réalisées dans le chlorobenzène à température ambiante (Schéma 39).⁷⁹

⁷⁶ a) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Willis, A. C. *Arkivoc* **2006**, *iii*, 163-174. b) Beck, D. A. S. Ph.D thesis, Australian National University, Canberra, Australie, **2006**.

⁷⁷ Bates, R. W.; Sridhar, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5026-5035.

⁷⁸ Shibatomi, K.; Narayama, A.; Abe, Y.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7380-7382.

⁷⁹ Hack, D.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, *45*, 2904-2912.

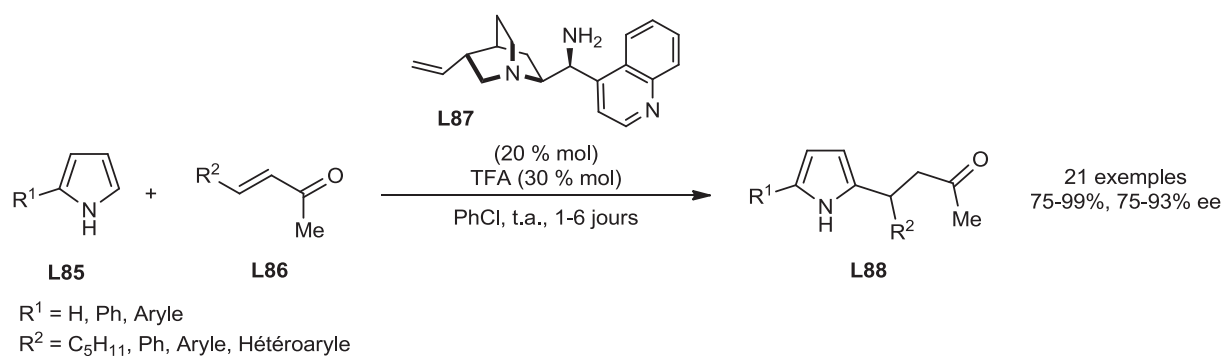


Schéma 39

Les organocatalyseurs à base d'urée se sont également montrés efficaces dans cette réaction. En 2014, une équipe indienne a mis en évidence une grande flexibilité de l'organocatalyseur **L89** portant deux groupements dérivés du camphre entraînant un manque de sélectivité. Cependant l'ajout de NaBPh_4 dans le milieu réactionnel permet de rigidifier cette structure et ainsi d'obtenir des excès énantiomériques intéressants (Schéma 40).⁸⁰

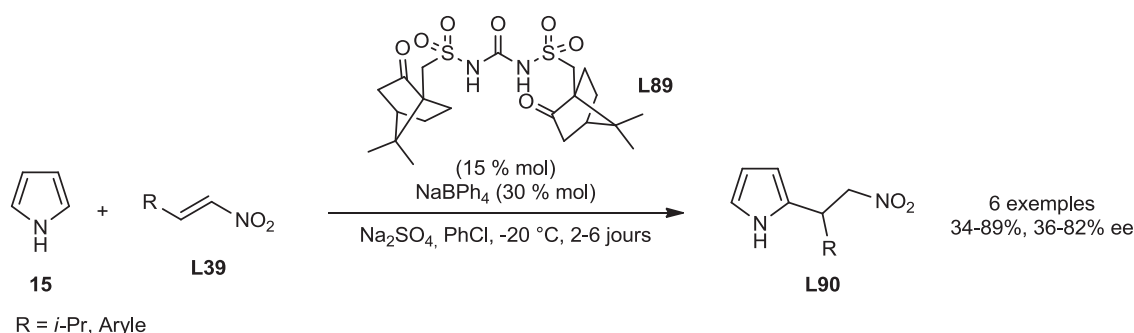


Schéma 40

Un exemple différent d'organocatalyse dans ces alkylations de Friedel-Crafts utilise les acides phosphoriques chiraux.⁸¹ Cette utilisation permet l'addition de pyrroles sur des nitroalcènes avec d'importants excès énantiomériques (Schéma 41).⁸²

⁸⁰ Chittoory, A. K.; Kumari, G.; Mohapatra, S.; Kundu, P. P.; Maji, T. K.; Narayana, C.; Rajaram, S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3459-3465.

⁸¹ Pour une revue sur l'organocatalyse par les acides phosphoriques chiraux, voir: You, S. -L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2190-2201.

⁸² Sheng, Y. -F.; Gu, Q.; Zhang, A. -J.; You, S. -L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6899-6901.

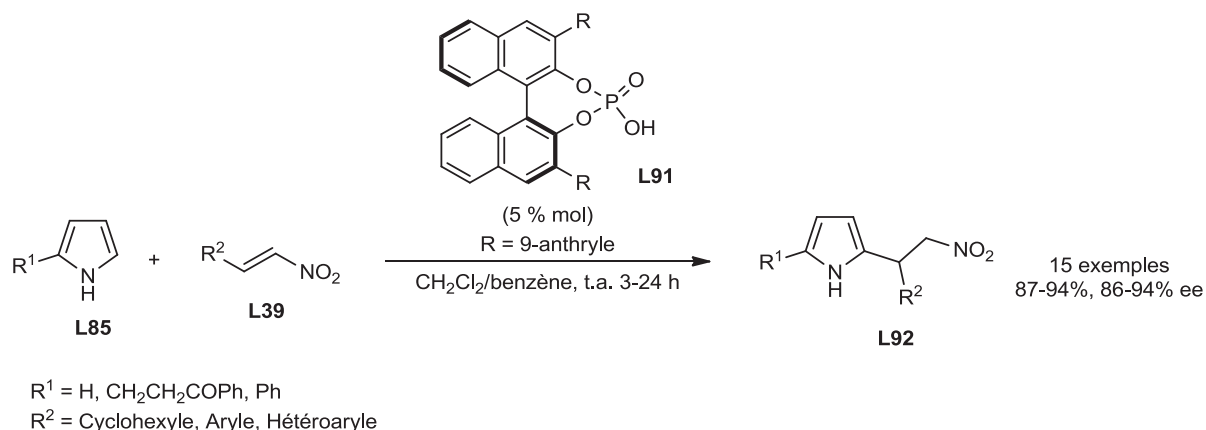


Schéma 41

Le développement d'une nouvelle génération d'organocatalyseurs, bio et éocompatibles permettant un grand nombre de transformations chimiques hautement sélectives, est en cours. Bien qu'isolé, nous pouvons citer l'exemple de Kudo.⁸³ Cette publication traite d'alkylation de pyrroles par des aldéhydes α,β -insaturés en utilisant comme catalyseurs des structures peptidiques de tailles variables permettant l'obtention des produits d'additions avec de bons enrichissements. Ces travaux montrent le chemin de ce que pourrait être l'organocatalyse biomimétique de demain.

Catalyse par les complexes métalliques chiraux:

Les complexes de type bis-oxazolines complexant des sels de cuivre permettent l'alkylation de pyrroles par les α -cétoesters β,γ -insaturés.⁸⁴ Les sélectivités observées sont excellentes en des temps de réaction très courts (Schéma 42).⁵⁴ Le même type de complexes a permis l'addition de pyrroles sur d'autres accepteurs comme les α '-hydroxyénones⁸⁵, les alkylidènes malonates⁸⁶ ou encore les 2-énoylpyridine *N*-oxydes.⁸⁷

⁸³ Akagawa, K.; Umezawa, R.; Kudo, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1333-1337.

⁸⁴ Pour des revues sur l'utilisation des oxazolines en catalyse asymétrique, voir: a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561-3651 et mise à jour *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR284-P437. c) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2505-2550.

⁸⁵ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4154-4155.

⁸⁶ Yamazaki, S.; Kashima, S.; Kuriyama, T.; Iwata, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1224-1234.

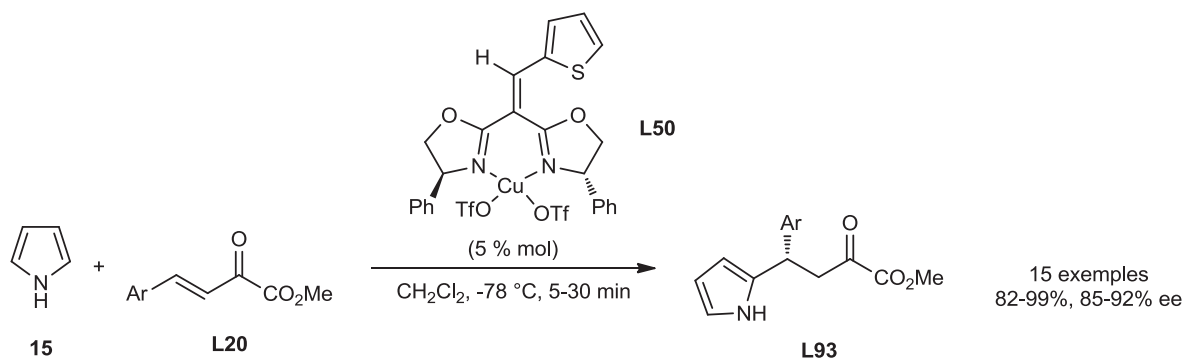


Schéma 42

En 2008, Trost utilisa un complexe dinucléaire de zinc **L95**, complexé au ligand bis-ProPhénol. Il réalise ainsi l'alkylation de pyrroles par des nitrooléfines avec d'importants excès énantiomériques dans la majorité des cas (Schéma 43).⁸⁸

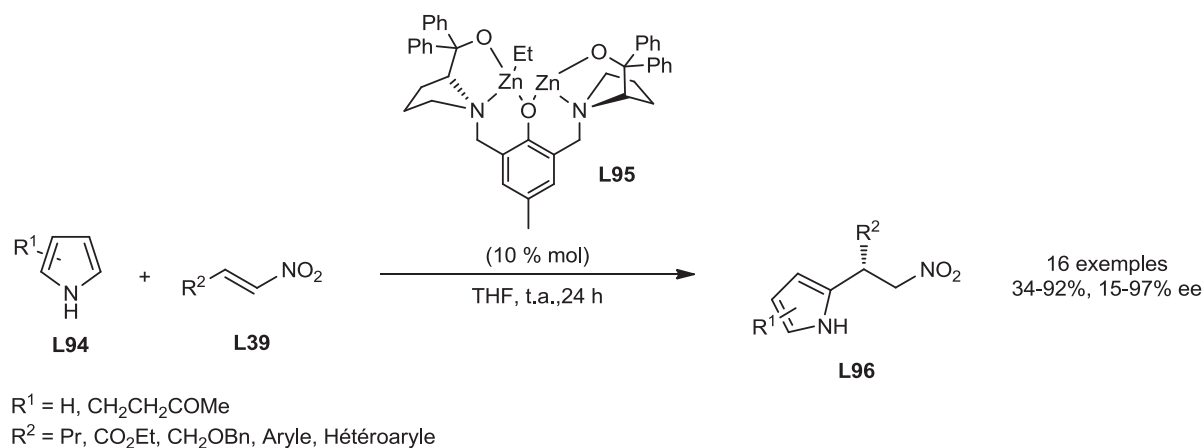


Schéma 43

Un des accepteurs de Michael les plus intéressants rencontré comme partenaire de ces alkylations de pyrrole a été décrit par Shibata. Il s'agit de la *N*-acyloxazolidinone **L97** portant un groupement CF₃ en position 3. L'utilisation de Zn(NTf₂)₂ comme acide de Lewis ainsi que d'un ligand dibenzofurane portant deux oxazolines permet d'obtenir les produits d'additions **L99** avec de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 44).⁸⁹

⁸⁷ a) George J.; Reddy, B. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4731-4738. b) Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80-83.

⁸⁸ Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.

⁸⁹ a) Huang, Y.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1136-1138. b) Huang, Y.; Suzuki, S.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 2614-2621.

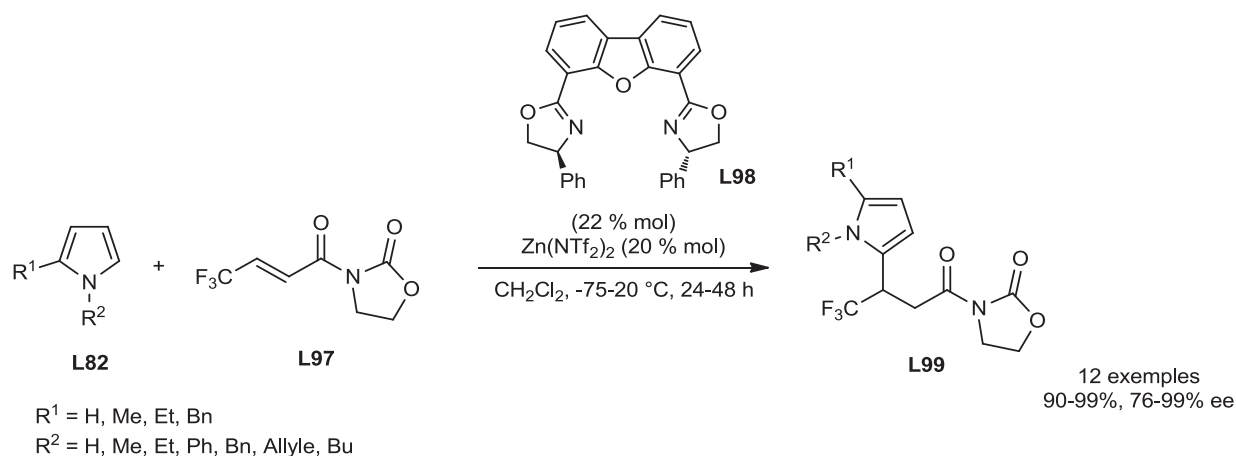


Schéma 44

Un grand nombre d'autres métaux ont été utilisés pour réaliser ces réactions. Parmi ces métaux, nous pouvons citer le nickel^{55e}, l'iridium⁹⁰, le palladium⁹¹, ainsi que les terres rares comme le scandium⁹² ou l'yttrium⁹³.

Une autre approche repose sur la protonation énantiosélective d'énolates.⁹⁴ Bien que ces travaux ne soient pas beaucoup développés dans le cas de la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts, deux exemples ont tout de même été reportés dans la littérature.

Sibi fut le premier à s'intéresser à la protonation énantiosélective d'énolates dans la réaction de Friedel-Crafts. Il utilise comme ligand le (*R,R*)-Phdbfox **L98** complexant un sel de zinc et réalise ainsi la synthèse de composés portant un pyrrole en position β ainsi que différents groupements en α avec des enrichissements énantiomériques très importants.⁹⁵ De plus, cet exemple est l'un des rares utilisant des dérivés azotés d'acrylates α -substitués comme accepteurs de Michael dans ces réactions d'addition 1,4 de pyrroles (Schéma 45).

⁹⁰ Carmona, D.; Lamata, M. P.; Sánchez, A.; Viguri, F.; Oro, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 893-906.

⁹¹ Aikawa, K.; Honda, K.; Mimura, S.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6682-6686.

⁹² Wang, W.; Liu, X.; Cao, W.; Wang, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1664-1669.

⁹³ Wang, W.; Lian, X.; Chen, D.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7821-7823.

⁹⁴ Pour des revues sur la protonation énantiosélective d'énolates, voir: a) Medio-Simón, M.; Alemán, P.; Gil, J.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Arkivoc* **2005**, ix, 266-286. b) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 359-369. c) Oudeyer, S.; Brière, J. -F. Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* Doi: 10.1002/ejoc.201402213.

⁹⁵ Sibi, M. P.; Coulomb, J.; Stanley, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9913-9915.

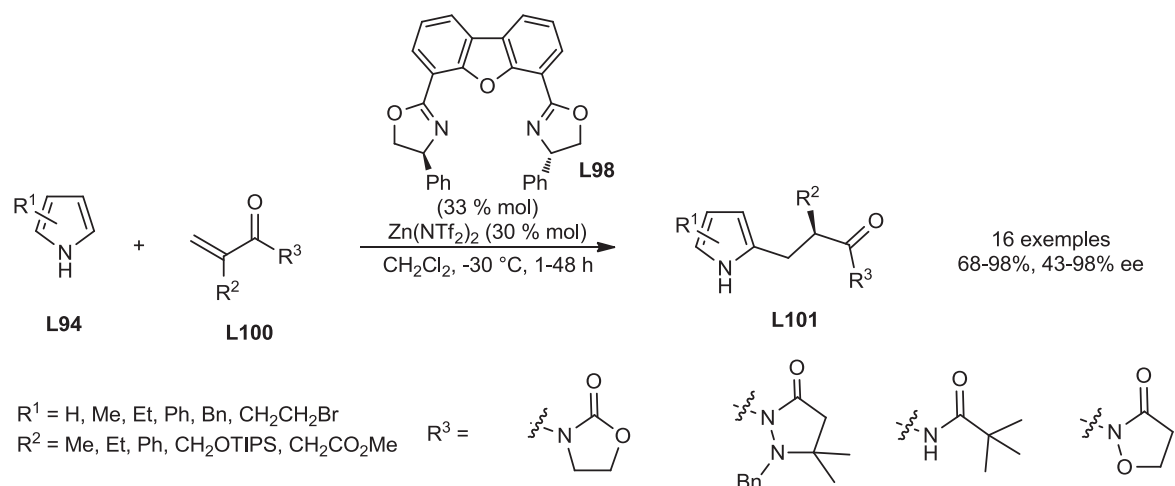


Schéma 45

En 2011, un second exemple concernant la protonation énantiosélective d'intermédiaires issus d'alkylations de Friedel-Crafts a été rapporté. L'équipe japonaise à l'origine de ces travaux avait préalablement reporté la réalisation d'alkylations énantiosélective d'indoles par des nitrooléfines⁹⁶ ainsi des réactions tandem alkylation de Friedel-Crafts / réaction de Henry énantiosélectives.⁹⁷ Dans cet exemple utilisant les nitroalcènes α -substitués **L102**, il s'agit de la protonation énantiosélective d'intermédiaires de type cuivre-nitronate par un ligand acide imidazoline-aminophénol **L103**.⁹⁸ Les nitroalcènes disubstitués utilisés ont conduit aux produits **L104** avec des sélectivités *syn/anti* variables mais d'importants excès énantiomériques pour les diastéréoisomères majoritaires (Schéma 46).⁹⁹

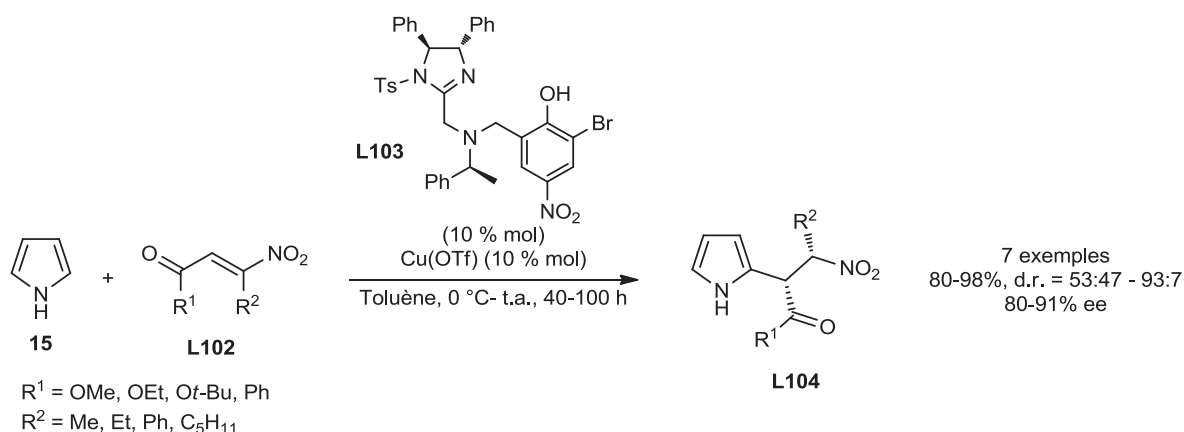


Schéma 46

⁹⁶ Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285-3287.

⁹⁷ a) Arai, T.; Yokoyama, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989-4992. Corrigendum: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9555. b) Arai, T.; Wasai, M.; Yokoyama, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2909-2912.

⁹⁸ Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052-2059.

⁹⁹ Arai, T.; Awata, A.; Wasai, M.; Yokoyama, N.; Masu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5450-5456.

Après avoir dressé l'état de l'art concernant les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, et notamment les additions de type 1,4 de composés hétéroaromatiques sur des accepteurs de Michael, nous pouvons dresser un rapide constat mettant en évidence les quelques lacunes restant après plus d'un siècle de recherches. En effet, Nous pouvons recenser, à ce jour, plus de 3200 publications traitant d'alkylations de Friedel-Crafts dont seulement 120 dans le cas d'alkylation de pyrroles par des accepteurs de Michael. Parmi ces alkylations, on retrouve un nombre équivalent de synthèse racémiques et énantiosélectives mais seulement quelques additions diastéréosélectives. Concernant la nature des accepteurs utilisés, la quasi-totalité des alcènes portant un groupement électroattracteur a été utilisée, cependant nous ne retrouvons qu'un unique exemple émanant de notre groupe dans lequel l'accepteur est un acrylamide (Figure 12).

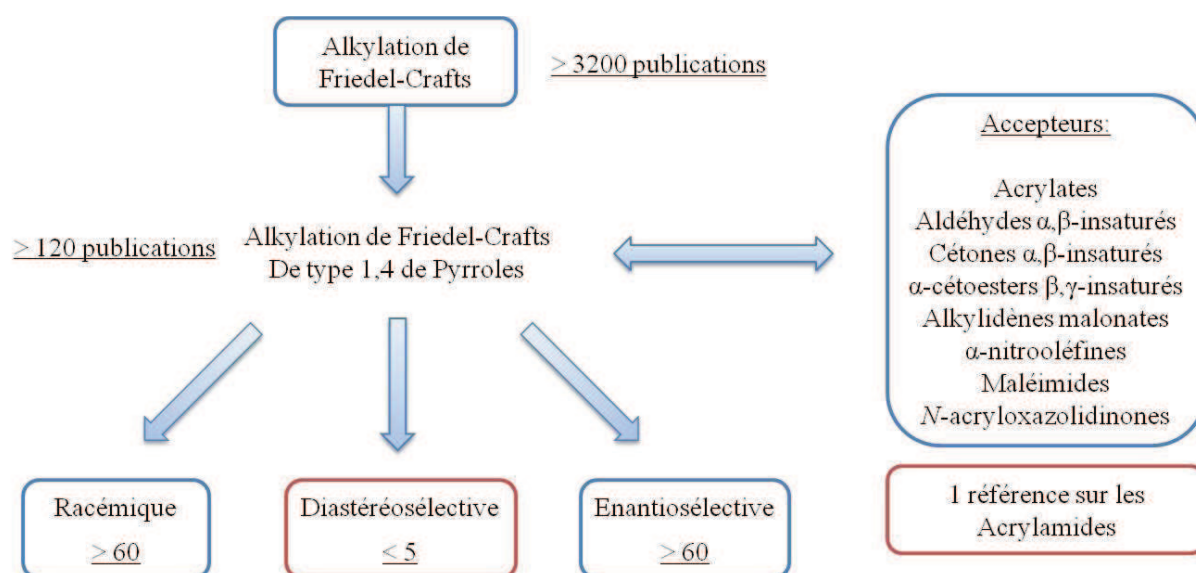


Figure 12 : Répartition des publications traitant d'alkylations de Friedel-Crafts.

Dans l'objectif de développer de nouvelles méthodologies permettant la création de liaisons C-C, notre travail s'intègre parfaitement dans la continuité des recherches sur les alkylations de pyrroles de type Friedel-Crafts. En effet, l'utilisation d'acrylamides chiraux comme partenaires de cette réaction pourrait permettre de combler les lacunes observées en apportant des exemples supplémentaires concernant ces accepteurs de Michael ainsi qu'une version diastéréosélective encore peu représentée.

III. Alkylation de Friedel-Crafts de type 1,4 utilisant les acrylamides chiraux

Nous avons envisagé l'utilisation d'acrylamides chiraux, dérivés d'acides aminés, comme partenaires de cette réaction d'alkylation de type 1,4. Nous appliquerons également cette méthodologie au cas d'acrylamides dérivant de peptides en vue d'accéder à des structures pouvant présenter une structure secondaire comme les feuillets β parallèles (Schéma 47).

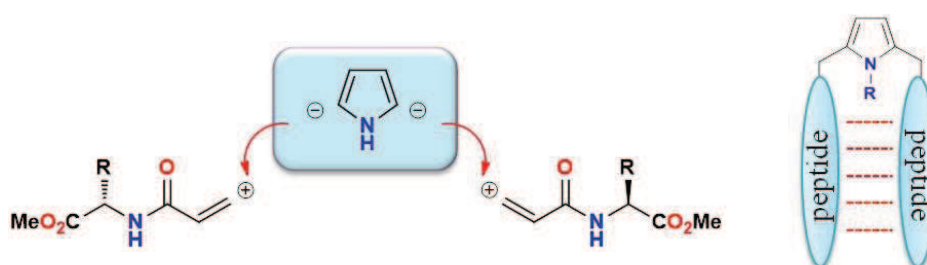


Schéma 47

Comme nous l'avons vu dans l'introduction bibliographique, cette réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts du pyrrole simple peut conduire, dans certains cas, à un mélange des pyrroles monoalkylé et dialkylé (Schéma 48).

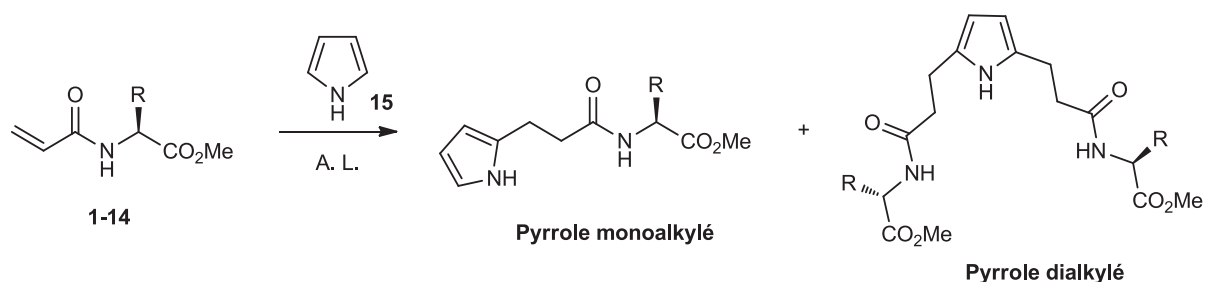


Schéma 48

Avant d'envisager son utilisation comme partenaire de la réaction de Friedel-Crafts avec les acrylamides d'aminoesters, nous avons souhaité étudier cette réaction dans un cas simplifié, celui du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole (kryptopyrrole).

III.1. Un cas simplifié : le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole

L'utilisation du kryptopyrrole pour l'étude de cette réaction d'alkylation est le modèle le plus simple que nous puissions envisager. En effet, ce partenaire étant substitué par trois groupements alkyles, seule la position 5 du noyau pyrrolique reste disponible pour réaliser une alkylation de type Friedel-Crafts empêchant ainsi les polysubstitutions (Figure 13). De plus, la grande nucléophilie de ce composé, qui se trouve au sommet de l'échelle de Mayr, nous permet d'envisager des temps de réaction raccourcis.²⁷

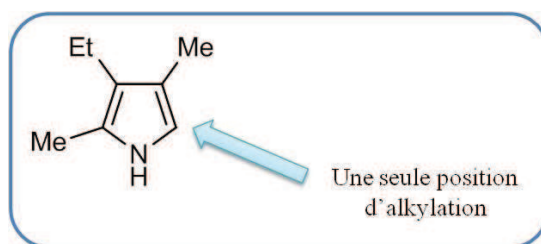


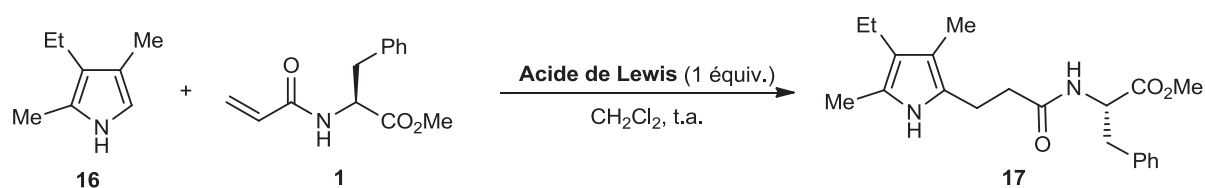
Figure 13 : Cas simplifié du kryptopyrrole.

III.1.1. Etude des paramètres de la réaction

L'étude de cette réaction commence avec un rapide criblage des acides de Lewis pouvant permettre de réaliser cette réaction. Pour en étudier l'influence, nous avons choisi des conditions de référence reposant sur le mélange du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16** et de l'acrylamide dérivant de la phénylalanine **1** en quantité équimolaire, dans le dichlorométhane à température ambiante. A ce mélange réactionnel, différents acides de Lewis ont été introduits en quantité stœchiométrique. Les composés pyrroliques étant très sensibles, chacune de ces réactions est réalisée sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière.

Les temps de réaction correspondants ainsi que les rendements isolés pour chacun des acides de Lewis testés sont rassemblés dans le Tableau 1. L'utilisation d'iode comme acide de Lewis n'a pas permis de réaliser cette réaction (Tableau 1, entrée 1), tout comme avec les sels de cuivre (I) et (II) même après trois jours (Tableau 1, entrées 2-3). Les acides de Lewis appartenant à la catégorie dite "frontière", selon la classification HSAB (Hard and Soft Acids and Bases), classification empirique établie par Pearson, ont présentés des rendements

moyens en raison de taux de conversion inférieurs à 60% (Tableau 1, entrées 4-7).¹⁰⁰ Les autres acides de Lewis testés ont permis d'obtenir le pyrroloamide désiré **17** avec des rendements allant de moyens à très bons (Tableau 1, entrées 8-12). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec AlCl_3 (80%, Tableau 1, entrée 11) après seulement deux minutes de réaction. L'utilisation de TESOTf, acide de Lewis appartenant à une classe différente appelée SLA (Silicon Lewis Acids), a également présenté un bon rendement (Tableau 1, entrée 10).¹⁰¹



Entrée	A.L.	<i>t</i>	Rdt. (%)
1	I_2	48 h	0
2	$\text{Cu}(\text{OTf}) \cdot \text{C}_6\text{H}_6$	76 h	0
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	76 h	0
4	TiCl_3	6 h	25
5	$\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$	76 h	23
6	SnCl_4	24 h	49
7	InCl_3	6 h	53
8	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	16 h	43
9	BCl_3	2 h	35
10	TESOTf	2 h	72
11	AlCl_3	2 min	80
12	TiCl_4	40 min	75

Tableau 1 : Criblage d'acides de Lewis.

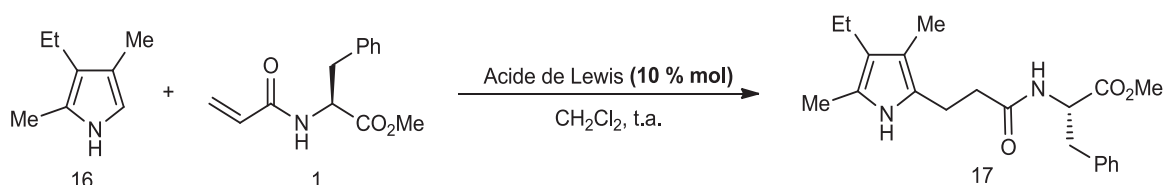
Après ce criblage d'acides de Lewis, nous pouvons remarquer une grande différence de réactivité suivant leur appartenance aux différentes catégories de la classification HSAB. Ainsi, plus l'acide de Lewis utilisé est dur et plus les rendements obtenus sont bons.

¹⁰⁰ a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533-3539. b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512-7516. c) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491-3494.

¹⁰¹ Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 733-772.

Après avoir sélectionné les acides de Lewis présentant les meilleurs résultats, nous nous sommes intéressés à la version catalytique de cette réaction. Pour ce faire, dans les mêmes conditions que précédemment, une quantité substœchiométrique d'acide de Lewis (10 % mol) a été utilisée.

Ces résultats sont rassemblés dans le Tableau 2. Dans ces conditions catalytiques, il est apparu que l'alkylation de type Friedel-Crafts entre le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16** et l'acrylamide **1** peut s'effectuer sans diminution du taux de conversion, total dans chacun des cas. En revanche nous avons pu noter qu'une cinétique de réaction plus lente provoque l'apparition de produits de dégradations dans certains cas (Tableau 2, entrées 1-2) entraînant de fait une chute des rendements isolés. Les rendements obtenus en utilisant AlCl_3 ou TESOTf restent bons (Tableau 2, entrées 3-4).



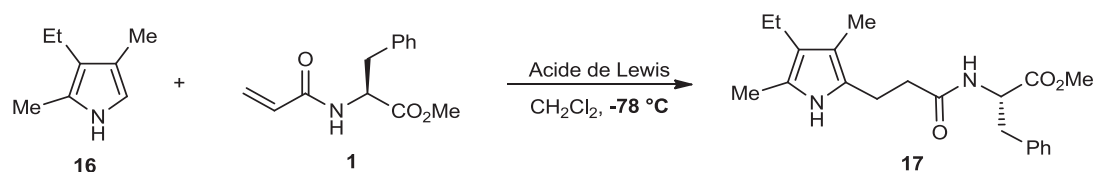
Entrée	A.L.	t	Rdt. (%)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	16 h	29
2	TiCl_4	10 h	58
3	TESOTf	4 h	70
4	AlCl_3	6 h	72

Tableau 2 : Version catalytique de la réaction d'alkylation.

Nous avons ensuite cherché à étudier cette réaction à basse température, en version stœchiométrique et catalytique en vue de limiter la formation de produits secondaires. Notre acrylamide de référence **1** ainsi que le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16** ont donc été mis en solution dans le dichlorométhane suivi de l'ajout soit d' AlCl_3 , soit de TESOTf à -78°C .

Le Tableau 3 rassemble les résultats de cette étude. Nous constatons que même à basse température, l'alkylation du pyrrole est réalisée avec de bons rendements dans le cas où l'acide de Lewis est introduit en quantité stœchiométrique (Tableau 3, entrées 1 et 4). Une réactivité identique a été trouvée en utilisant TESOTf en quantité catalytique (75%, Tableau 3, entrée

5). L'utilisation d' AlCl_3 de façon catalytique n'a présenté, après 3 heures de réaction qu'un taux de conversion de 10%, en revanche l'allongement de la durée de la réaction jusqu'à 10 heures a permis, malgré un cinétique très lente, de conclure quant à la réelle activité catalytique de cet acide de Lewis à basse température. Dans chacun des cas, comme lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, des produits de dégradation ont été observés.



Entrée	A.L.	Quantité d'A.L.	<i>t</i>	Conv. (%)	Rdt. (%)
1	AlCl_3	1 équiv.	3 h	100	72
2	AlCl_3	10 % mol	3 h	10	/
3	AlCl_3	10 % mol	10 h	35	17
4	TESOTf	1 équiv.	4 h	100	75
5	TESOTf	10 % mol	6 h	100	75

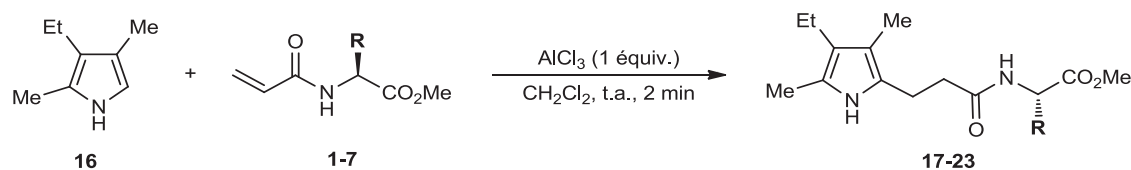
Tableau 3 : Alkylations à basse température.

A la vue de l'ensemble de ces résultats, il est apparu que, malgré l'excellente réactivité présentée par TESOTf, notamment à basse température, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d' AlCl_3 reste la voie de synthèse la plus intéressante (2 min, 80%, Tableau 1, entrée 11). En effet, les temps de réaction extrêmement courts obtenus dans ce cas permettent d'empêcher la dégradation de nos partenaires de réaction.

Il nous a fallu vérifier la compatibilité de cette réaction avec d'autres partenaires. Nous avons donc utilisé, avec nos conditions expérimentales optimisées, différents acrylamides d'ainoesters, portant des chaînes latérales de nature variée, comme partenaire de la réaction de Friedel-Crafts.

Ces résultats sont rassemblés dans le Tableau 4. Ces conditions de réaction nous ont permis de synthétiser une grande variété de pyrroloamides en des temps de réaction très courts. La nature de la chaîne latérale, portée par le dérivé d'acide aminé, ne semble pas avoir d'incidence sur la réactivité de l'acrylamide que celle-ci soit simple (Tableau 4, entrées 1-4)

ou plus fonctionnalisée (Tableau 4, entrées 5-7). De bons rendements ont été observés allant jusqu'à 83% dans le cas du dérivé de l'aspartate **7** (Tableau 4, entrée 7).



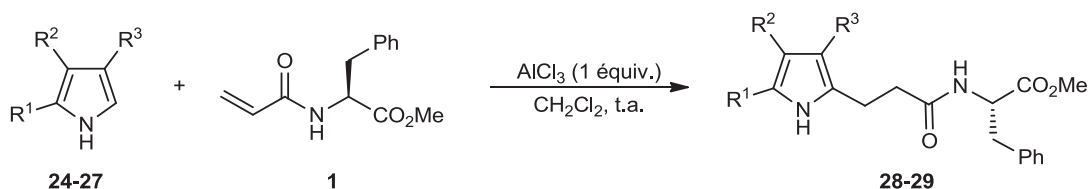
Entrée	Acrylamide	R	Rdt. (%)	Produit
1	1	Ph	77	18
2	2	Bn	80	17
3	3	<i>i</i> -Pr	81	19
4	4	<i>i</i> -Bu	78	20
5	5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$	76	21
6	6	CH_2OTBDPS	79	22
7	7	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	83	23

Tableau 4 : Synthèse de pyrroloamides.

Afin d'étendre cette méthodologie à d'autres pyrroles, nous avons réalisé cette réaction d'alkylation avec deux autres pyrroles, le 2,4-diméthylpyrrole **24** et le 2-éthylpyrrole **25**. Les pyrroles réagissant préférentiellement avec des électrophiles en position 2 et 5, la présence en position 2 de groupements alkyles permet d'envisager l'obtention exclusive du produit d'alkylation en position 5.

Dans ces conditions opératoires, les pyrroles substitués par des groupements alkyles **24** et **25**, ont permis d'obtenir respectivement les pyrroloamides **28** et **29** avec de bons rendements (Tableau 5, entrées 1-2). Les temps nécessaires pour compléter ces réactions ont été plus

longs en raison de la nucléophilie moindre de ces composés pyrroliques. Une baisse trop importante de la nucléophilie du pyrrole, liée à la présence d'un groupement électroattracteur, conduit à l'absence totale de réactivité vis-à-vis de l'acrylamide **1** (Tableau 5, entrées 3-4).



Entrée	Pyrrole	R ¹	R ²	R ³	<i>t</i>	Rdt. (%)	Produit
1	24	Me	H	Me	2 h	77	28
2	25	Et	H	H	2 h	71	29
3	26	CO ₂ Me	H	H	16 h	/	/
4	27	Me	Ac	Me	16 h	/	/

Tableau 5 : Exemples d'alkylation de pyrroles substitués.

III.1.2. Mécanisme réactionnel proposé

Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel, nous avons étudié les espèces en jeu dans cette réaction d'alkylation. Nous avons commencé par étudier le comportement de chacun des partenaires de la réaction de façon isolée avec AlCl₃.

Ainsi, dans le cas du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole, l'étude RMN en solution dans CD₂Cl₂ a montré la présence d'un intermédiaire réactionnel, non aromatique, résultant de la complexation du pyrrole avec AlCl₃ en quantité équimolaire. Huffman a rapporté, lors d'une acylation de Friedel-Crafts sur un pyrrole *N*-protégé, en utilisant AlCl₃, la présence en solution d'espèces organoaluminiques liées soit en position 2 soit en position 3 du pyrrole par

un mécanisme de déprotonation.¹⁰² Dans notre cas, l'intermédiaire observé est issu d'un transfert 1,2 de proton entre l'atome d'azote et le carbone de la position 2 (Schéma 49).

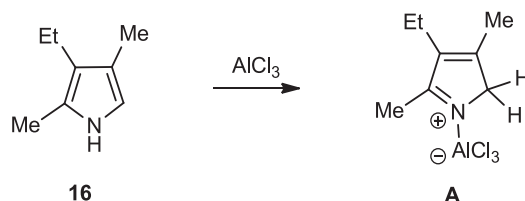


Schéma 49 : Structure du complexe Pyrrole- AlCl_3 .

Le pyrrole étudié présente un certain nombre des signaux caractéristiques, sous la forme de deux singlets, situés à 7.25 ppm et 6.18 ppm étant respectivement attribués au N-H pyrrolique ainsi qu'au proton de la position 2 ainsi que les signaux correspondants aux substituants du pyrrole notamment deux singlets, dont l'intégration représente trois protons, à 2.00 ppm et 1.89 ppm (Figure 14).

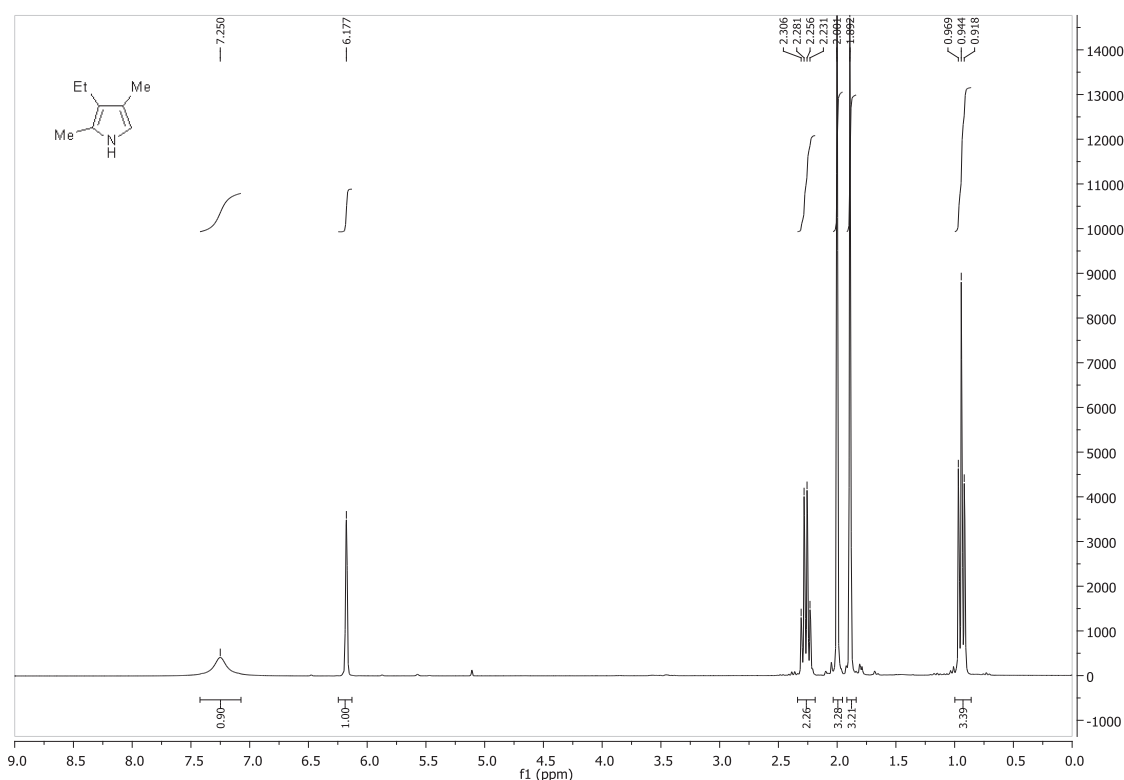


Figure 14 : Spectre RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole.

¹⁰² Huffman, J. W.; Smith, V. J.; Padgett, L. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2104-2112.

Après ajout d' AlCl_3 , nous avons constaté la disparition de ces signaux caractéristiques, ainsi que la modification totale du spectre RMN ^1H . Ainsi, un quadruplet, d'intégration 2H, à 4.53 ppm et présentant une constante de couplage de 2.9 Hz, a été observé et a été attribué à un signal de CH_2 adjacent d'un atome d'azote. Le couplage observé se retrouve sur le signal du groupement méthyle de la position 4, apparaissant alors sous la forme d'un triplet à 2.58 ppm. Les travaux faisant état de ce type d'intermédiaires rapportent la présence, dans ces structures, d'un CH sp^3 très acide ainsi que la présence, en RMN, de signaux supplémentaires, plus petits, de multiplicité identique pouvant indiquer la présence de plusieurs espèces.¹⁰³ Ce fait a été confirmé par nos observations RMN en solution (Figure 15).

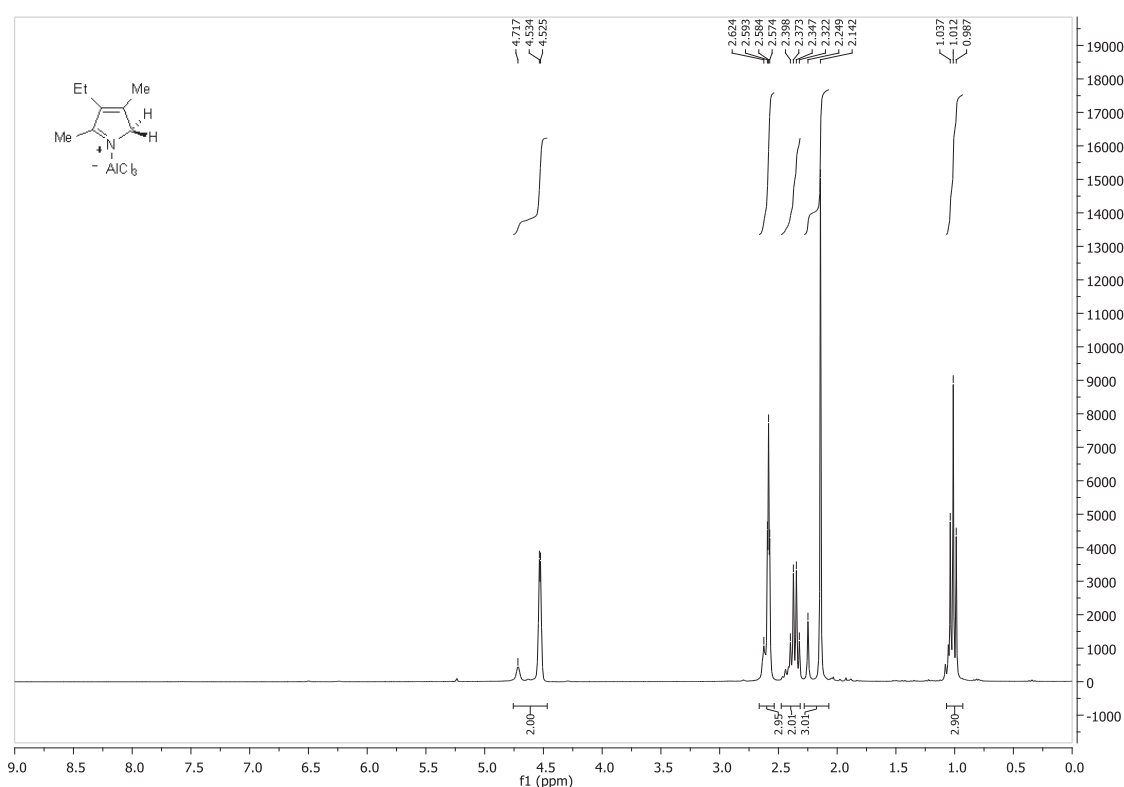


Figure 15 : Spectre RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) du complexe Pyrrole- AlCl_3 .

L'étude du spectre RMN ^{13}C APT a également confirmé l'existence d'un CH_2 proche d'un hétéroatome localisé à 68.7 ppm (Figure 16). Les valeurs des déplacements chimiques observés montrent un effet de déblindage plus fort que ceux relatés dans les travaux de Resconi, étudiant des complexes relativement semblables de type pyrrole- $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.^{103a}

¹⁰³ a) Guidotti, S.; Camurati, I.; Focante, F.; Angellini, L.; Moscardi, G.; Resconi, L.; Leardini, R.; Nanni, D.; Mercandelli, P.; Sironi, A.; Beringhelli, T.; Maggioni, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5445-5465. b) Focante, F.; Camurati, I.; Nanni, D.; Leardini, R.; Resconi, L. *Organometallics* **2004**, 23, 5135-5141. Et référence 26.

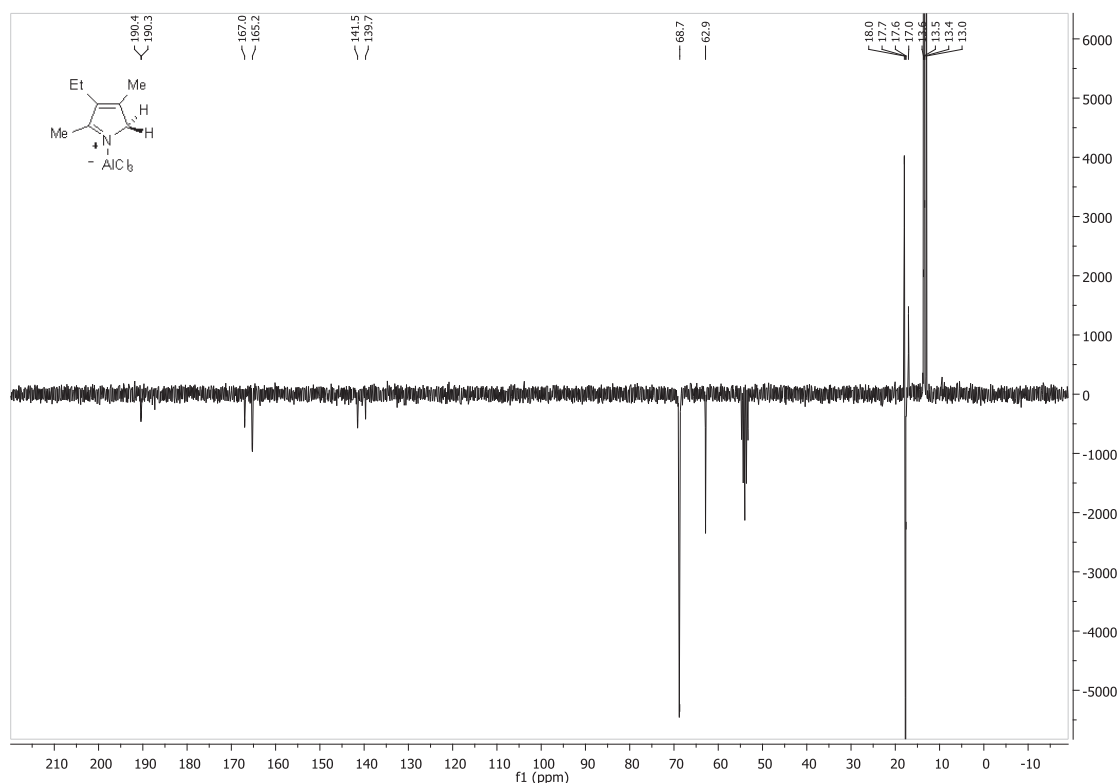


Figure 16 : Spectre RMN ^{13}C APT (75 MHz, CD_2Cl_2) du complexe Pyrrole- AlCl_3 .

La présence de cet intermédiaire réactionnel, a également été mise en évidence par des expériences de spectrométrie RMN ^{27}Al . L'analyse des données recueillies a indiqué la présence en solution, de deux espèces organoaluminiques, également observés en RMN ^1H et ^{13}C (Figure 17). Le déplacement chimique, pour le composé majoritaire, en de 102.7 ppm, très différents de celui de AlCl_3 seul qui a été mesuré à 93.3 ppm (Figure 17, encart). Les valeurs de ces déplacements, pour le complexe Pyrrole- AlCl_3 indiquent que l'espèce aluminique est sous forme tétracoordinée.¹⁰⁴

¹⁰⁴ a) Akitt, J. W. *Prog. Nucl. Magn. Res. Spectrosc.* **1989**, 21, 1-149. b) Ashenhurst, J.; Wu, G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2541-2547. c) Benn, R.; Ruffínska, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 861-881.

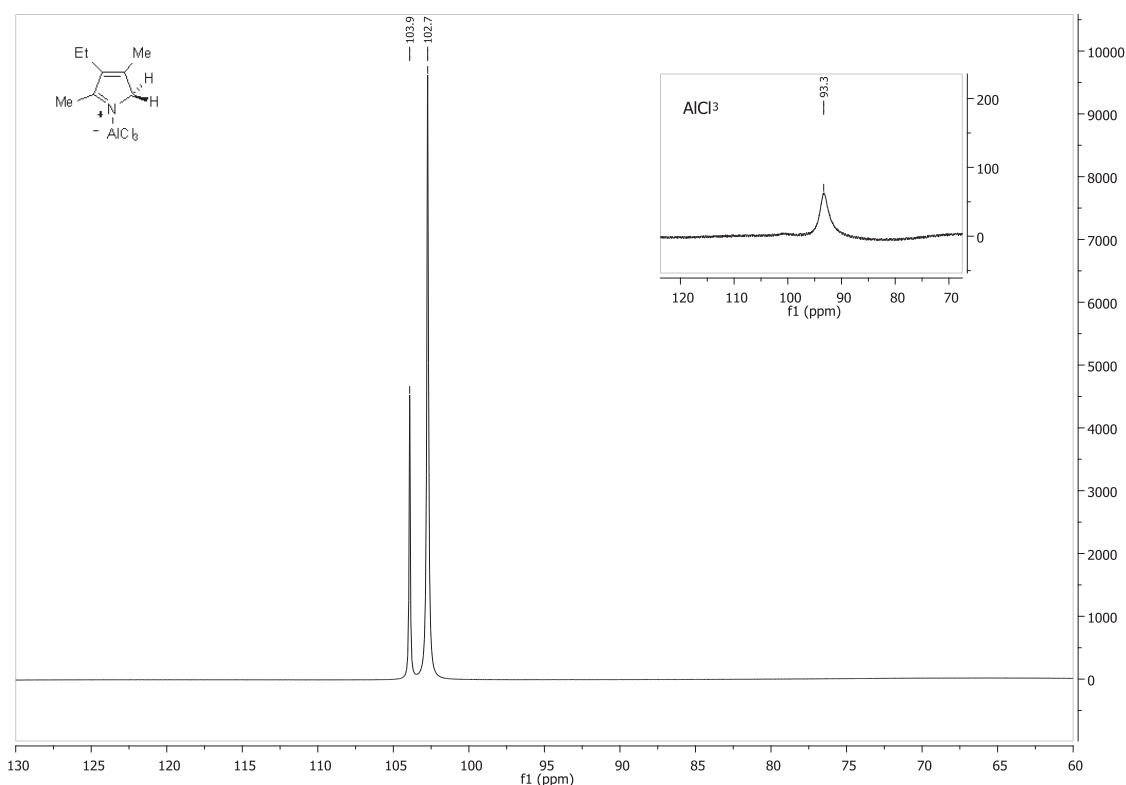


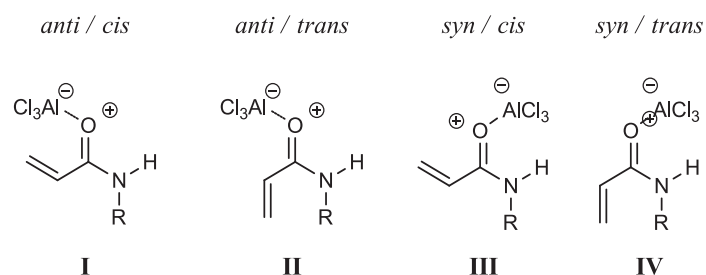
Figure 17 : Spectre RMN ^{27}Al (130 MHz, CD_2Cl_2) du complexe Pyrrole- AlCl_3 et AlCl_3 seul.

Dans un second temps, nous avons étudié la nature des interactions ayant lieu entre AlCl_3 et les acrylamides.

Les phénomènes de complexation des composés carbonylés par les acides de Lewis comptent parmi les sujets les plus étudiés.¹⁰⁵ Le cas particulier des dérivés carbonylés α,β -insaturés a mis en évidence des équilibres subtils entre plusieurs structures de géométries variables désignées selon les différentes relations existant entre leurs substituants, comme la relation *syn/anti* entre l'acide de Lewis et l'atome d'azote de la fonction amide, ou encore la relation *cis/trans* entre la position du carbonyle et de l'alcène.¹⁰⁶ D'un point de vue général, le cas d'une coordination entre un acrylamide et un acide de Lewis peut entraîner la présence d'une nouvelle espèce intermédiaire présente sous quatre géométries différentes (Figure 18).

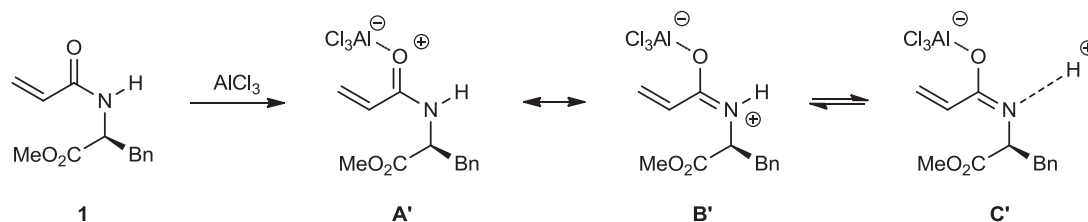
¹⁰⁵ a) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 256-272. b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fisher, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33-36. c) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37-40. d) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699-1702.

¹⁰⁶ a) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3133-3139. b) Childs, R. F.; Mulholland, D. L.; Nixon, A. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 801-808. c) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289-332.

Figure 18 : Géométries possibles pour le complexe Acrylamide- AlCl_3 .

Cependant, dans le cas des acrylamides, il a été rapporté que seules les formes où l'acide de Lewis et l'azote de l'amide sont en relation *anti* sont présents en solution (Figure 18, structures I et II).^{105a}

Des études datant de 1965, ont mises en évidence la formation, dans les amides secondaires, d'intermédiaires réactionnels de type imidates, par complexation avec AlCl_3 .¹⁰⁷ Dans notre cas, nous pouvons, dans les mêmes conditions réactionnelles, supposer la présence d'un intermédiaire acrylimidate stabilisé par résonance entre les formes A', B' et C' (Schéma 50).

Schéma 50 : Structure de type imidate obtenue après complexation par AlCl_3 .

En réalisant l'étude de la complexation de l'acrylamide dérivé de la phénylalanine **1**, avec AlCl_3 dans le dichlorométhane deutéré, nous avons observé un effet de déblindage par rapport au composé non complexé (Figure 19). Nous avons pu remarquer un très fort déblindage du motif éthylénique, ainsi que la disparition du couplage géminale des protons de la position β , pouvant être expliqué par la présence de l'acide de Lewis à proximité.¹⁰⁸ Nous avons également observé une différence de déplacement chimique d'environ 1,8 ppm, vers les champs faibles, du signal correspondant au proton porté par la fonction amide. Il apparaît sous

¹⁰⁷ Paul, R. C.; Sreenathan, B. R.; Chada, S. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, 28, 1225-1235.

¹⁰⁸ Furukawa, J.; Kobayashi, E.; Nagata, S.; Moritani, T. *J. Polymer Sci. Polym. Chem. Edn.* **1974**, 12, 1799-1807.

la forme d'un doublet large présentant une constante de couplage de 4,7 Hz, contrairement aux 6,7 Hz mesurés habituellement sur cet acrylamide. Le déblindage conséquent observé peut indiquer une très grande diminution de la densité électronique de ce proton, et l'augmentation de son acidité (Schéma 50, structure C').

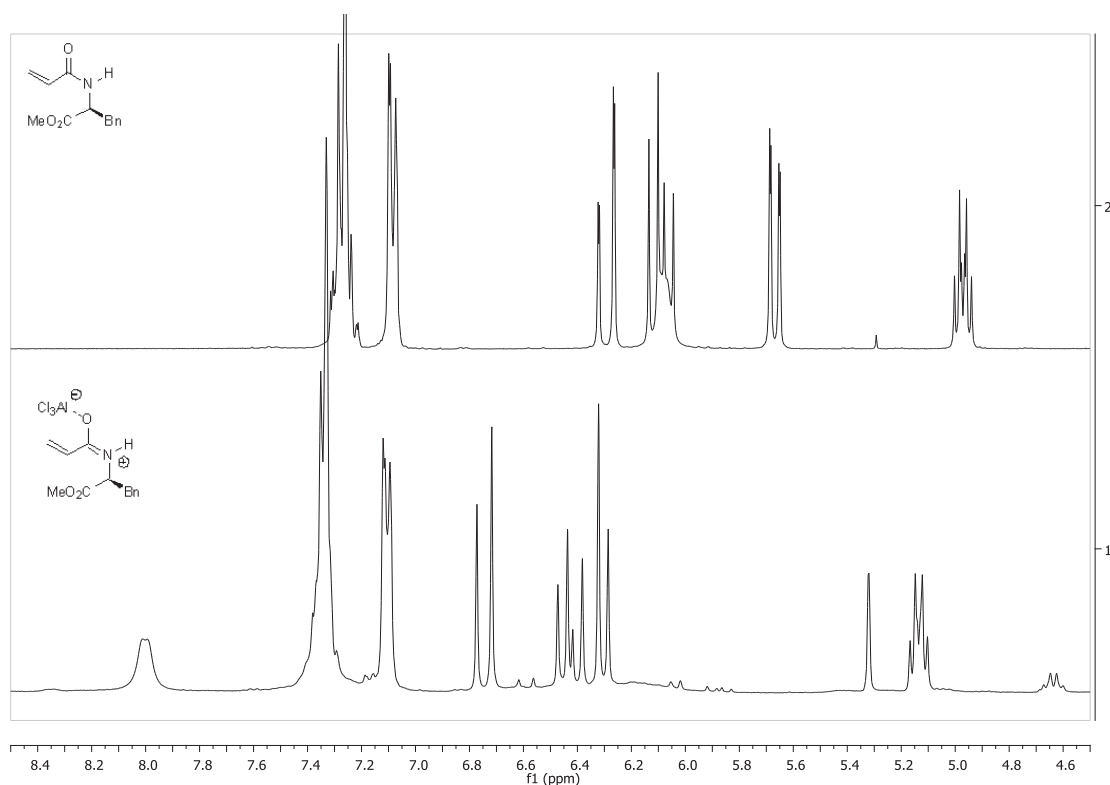


Figure 19 : Spectres RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) superposés de l'acrylamide (en haut) et de son complexe (en bas).

Après avoir identifié les différentes espèces complexées à AlCl_3 , nous proposons un mécanisme réactionnel pour cette réaction. Bien que la plupart des réactions ont été, pour des raisons pratiques, réalisées en utilisant une quantité stœchiométrique d' AlCl_3 , le mécanisme proposé tient compte du fait que cette réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts peut être réalisée en version catalytique (Schéma 51).

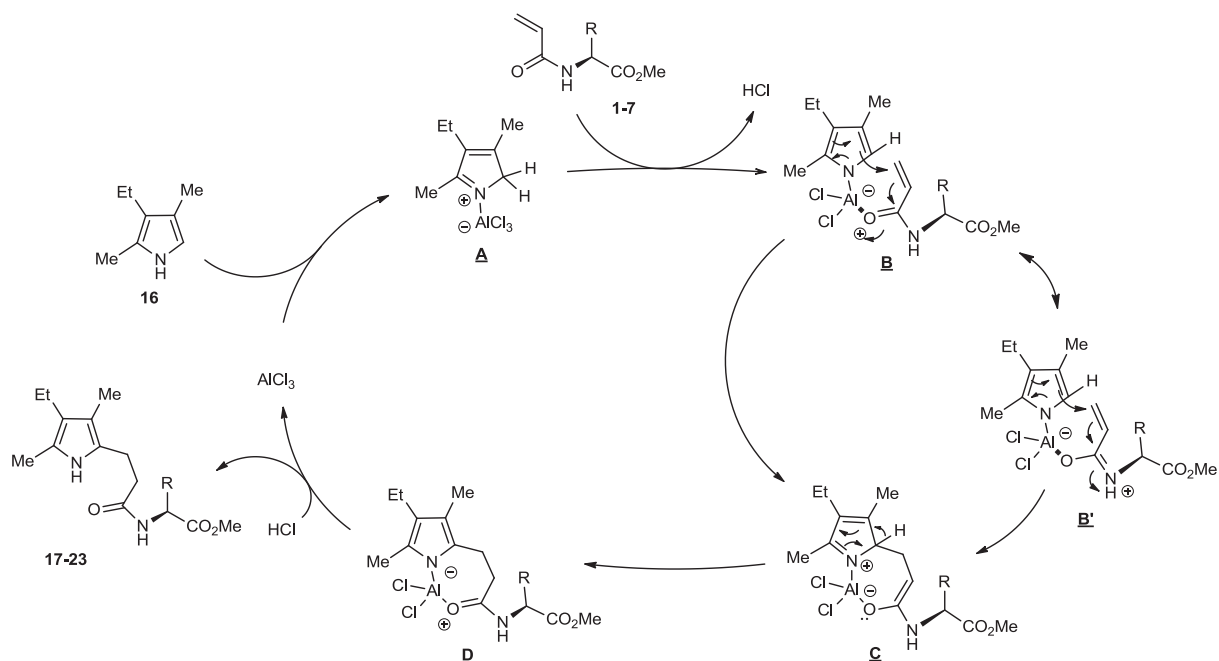


Schéma 51 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'alkylation de type Friedel-Crafts.

Au cours de ce mécanisme, le pyrrole et AlCl_3 forment un nouveau complexe non aromatique (**A**), se trouvant sous la forme d'une paire de Lewis.¹⁰⁹ Les propriétés de cette paire de Lewis permettent à l'acrylamide d'être ensuite activé conduisant à l'espèce (**B**) en équilibre avec sa forme tautomère de type acryliminium (**B'**). Le pyrrole peut alors s'additionner sur la position β des accepteurs, y compris dans le cas de l'équivalent d'iminium comme rencontrées dans certaines alkylations de pyrroles.¹¹⁰ Ces chemins réactionnels conduisent à l'énolate (**C**) qui conduit, après une prototropie 1,3, au composé (**D**) puis, après hydrolyse au pyrroloamide correspondant.

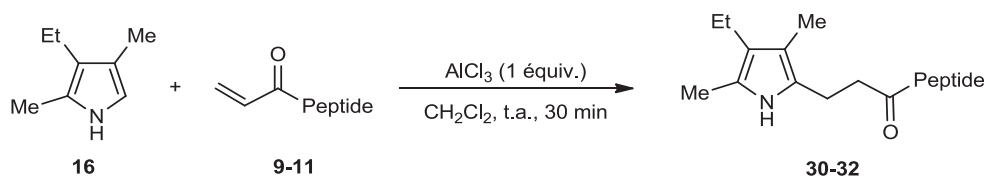
¹⁰⁹ a) Gutmann, V. *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**. b) Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1975**, 15, 207-237. c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-1638.

¹¹⁰ Exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts par organocatalyse via les iminiums: Hack, D.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, 45, 2904-2912. Et références 75 et 78.

III.1.3. Cas des peptidoacrylamides

L'expérience du laboratoire dans le domaine de la synthèse de structures peptidomimétiques nous a amené à envisager l'utilisation de cette méthodologie pour obtenir de nouvelles architectures moléculaires. Nous nous sommes donc intéressés à une version plus complexe de cette réaction dans laquelle les accepteurs de Michael sont composés de séquences d'acides aminés de taille variable. Pour cela, différents peptides ont été transformés en acrylamides puis utilisés pour réaliser l'alkylation du 2,3-diméthyl-3-éthylpyrrole **16**.

Les résultats rassemblés dans le Tableau 6 mettent en évidence que la réaction étudiée ne présente aucune incompatibilité vis-à-vis des nombreuses fonctions carbonyles présentes dans les acrylamides polypeptidiques. Les temps de réaction se trouvent rallongés, par rapport au cas d'un acrylamide simple, mais restent néanmoins très courts. Aucun ajout supplémentaire d' AlCl_3 n'a été nécessaire pour compléter la réaction, ce qui semble indiquer une grande chimiosélectivité lors de la coordination du carbonyle de l'amide par l'acide de Lewis. Ainsi, des pyrroloamides polypeptidiques, composés de séquences de deux, trois et quatre aminoacides, ont été obtenus avec de bons rendements (Tableau 6).



Entrée	Peptide	Rdt. (%)	Produit
1	Phe-Leu-OMe (9)	68	
2	Phe-Leu-Phe-OMe (10)	85	
3	Phe-Phe-Leu-Phe-OMe (11)	60	

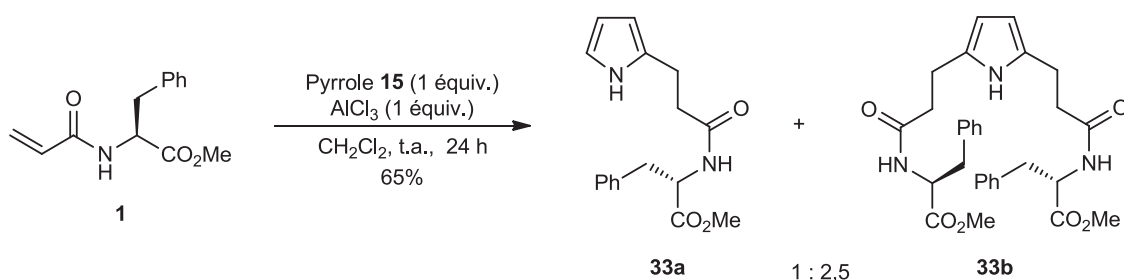
Tableau 6 : Synthèse de pyrroloamides polypeptidiques.

III.2. Cas du pyrrole simple

Après avoir étudié cette réaction d'alkylation à l'aide du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole comme modèle simplifié, nous avons entrepris de connaître le comportement du pyrrole, portant deux sites d'alkylation possible, vis-à-vis de cette réaction de type Friedel-Crafts.

III.2.1. Etude des paramètres de la réaction

Le point de départ de notre étude a été le test des conditions expérimentales utilisées dans le cas du pyrrole trisubstitué. Ainsi l'acrylamide dérivé de la phénylalanine **1**, le pyrrole **15** et AlCl_3 ont été mis en réaction, dans des proportions de parfaite stœchiométrie, à température ambiante dans le dichlorométhane (Schéma 52).



Dans le cas du pyrrole simple, les temps de réaction observés, permettant un taux de conversion satisfaisant, ont été plus longs. De plus, nous avons été surpris de constater que dans ces conditions stœchiométriques, et contrairement à la majorité des travaux décrits dans le cas de réactions de Friedel-Crafts entre un pyrrole et un accepteur de Michael, nous obtenons un mélange des produits de monoalkylation et dialkylation dans lequel le pyrrole dialkylé est majoritaire.

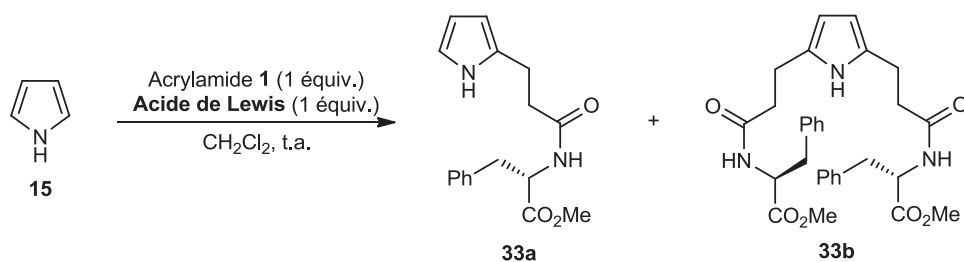
Nous avons alors réalisé un criblage avec un grand nombre d'acides de Lewis, disponibles commercialement ou rapidement synthétisés, de duretés et de classes différentes, afin d'étudier la répartition des pyrroles mono (**33a**) et dialkylés (**33b**) dans des conditions identiques.

L'observation des résultats contenus dans le Tableau 7 a accentué notre étonnement. En effet, excepté dans deux cas, le produit de dialkylation a toujours été obtenu de façon majoritaire.¹¹¹

Ainsi, mis à part l'exemple utilisant le chlorure de diéthylaluminium où des traces de produits attendus ont été observées (Tableau 7, entrée 5), les acides de Lewis considérés comme mous ou "frontières", qu'il s'agisse de diiode ou de sels métalliques de basses valences, se sont montrés inefficaces en tant que promoteur de la réaction (Tableau 7, entrées 1-7). Les acides de Brønsted, dont le proton est considéré comme un acide de Lewis dur, comme l'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) ou l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) n'ont pas permis non plus d'obtenir les produits d'alkylation (Tableau 7, entrées 8-9). Parmi les acides durs, le dérivé stannique n'a présenté aucune activité tout comme le triphénylborate (Tableau 7, entrée 12), tandis que ceux de l'indium(III) et du scandium(III) n'ont permis qu'un faible taux de conversion (Tableau 7, entrées 16-18). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les acides de Lewis à base de bore, d'aluminium ou de titane. En effet, les dérivés de bore, BF₃•OEt₂ ou BF₂(OTf), ont présenté des rendements similaires et des sélectivités a:b relativement proches de l'ordre de 2:1 (Tableau 7, entrées 10-11). AlCl₃ a permis d'obtenir un mélange **33a:33b** de 2,5:1 en faveur du pyrrole dialkylé avec un intéressant rendement de 65% tandis que son analogue Al(OTf)₃ a, malgré une très bonne sélectivité, présenté un taux plus important de produits secondaires (Tableau 7, entrées 13-14). Les triflates de trialkylsilyle ont permis d'obtenir de bonnes sélectivités, en revanche les temps de réaction nécessaires sont plus longs et ont entraîné la présence de produits de dégradation dans le cas de TESOTf (Tableau 7, entrées 19-20). Enfin nous pouvons noter l'absence de réactivité dans le cas où le groupement TMS porte un groupement bis(trifluorométhanesulfonyl)amide (Tableau 7, entrée 21).¹¹²

¹¹¹ Les rapports a:b ont été mesurés par dosage RMN ¹H des bruts réactionnels. Le composé monoalkylé comporte trois signaux C-H pyrroliques différents et intégrant chacun pour 1H tandis que le composé dialkylé n'en comporte qu'un seul intégrant pour 2H.

¹¹² Pour la synthèse de BF₂(OTf) voir: Myers, E. L.; Butts, C. P.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2006**, 4434-4436. Pour la synthèse de TMS(NTf₂) voir: Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8219-8226.



Entrée	A.L.	Classe	<i>t</i>	Rdt. Total a et b (%)	a : b
1	I ₂	Mou	76 h	0	/
2	Ag(OTf)	Mou	48 h	0	/
3	Cu(OTf).C ₆ H ₆	Mou	48 h	0	/
4	BEt ₃	frontière	48 h	0	/
5	Et ₂ AlCl	frontière	24 h	traces	/
6	Cu(OTf) ₂	frontière	48 h	0	/
7	Zn(NTf ₂) ₂	frontière	48 h	0	/
8	APTS	Dur	76 h	0	/
9	TfOH	Dur	76 h	0	/
10	BF ₃ •OEt ₂	Dur	24 h	46	1,5:1
11	BF ₂ (OTf)	Dur	24 h	46	2:1
12	B(OPh) ₃	Dur	48 h	0	/
13	AlCl ₃	Dur	24 h	65	1:2,5
14	Al(OTf) ₃	Dur	24 h	30	1:14
15	TiCl ₄	Dur	48 h	43	1:1,7
16	SnCl ₄	Dur	48 h	0	/
17	Sc(OTf) ₃	Dur	76 h	20	1:5
18	InCl ₃	Dur	48 h	11	1:1
19	TMSOTf	SAL	76 h	51	1:20
20	TESOTf	SAL	24 h	23	1:20
21	TMS(NTf ₂)	SAL	48 h	0	/

Tableau 7 : Criblage d'acides de Lewis.

Concernant la sélectivité de cette réaction, comme exprimé en préambule, nous avons remarqué la présence majoritaire du produit de dialkylation excepté dans le cas de dérivés de bore. Ces résultats contre intuitifs ne pourront être expliqués qu'après avoir compris un certain

nombre de phénomènes conduisant à la formation du pyrrole dialkylé **33b**. En effet, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Il peut être obtenu par une seconde alkylation de type Friedel-Crafts sur le pyrrole monoalkylé, présent en solution, et supposerai une plus grande nucléophilie du pyrrole **33a** par rapport au pyrrole simple. Nous pouvons également envisager son obtention en une unique étape. Dans chacun des cas, cette réaction d'alkylation semble bien plus complexe qu'une réaction de Friedel-Crafts avec un accepteur peu fonctionnel comme partenaire. De plus la formation de produits secondaires et notamment un composé résultant de l'homocouplage du pyrrole monoalkylé devra être expliquée (Figure 20).

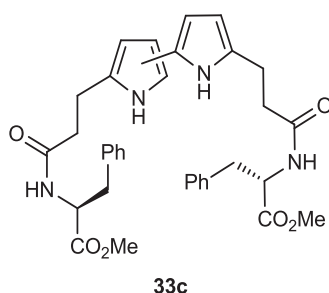
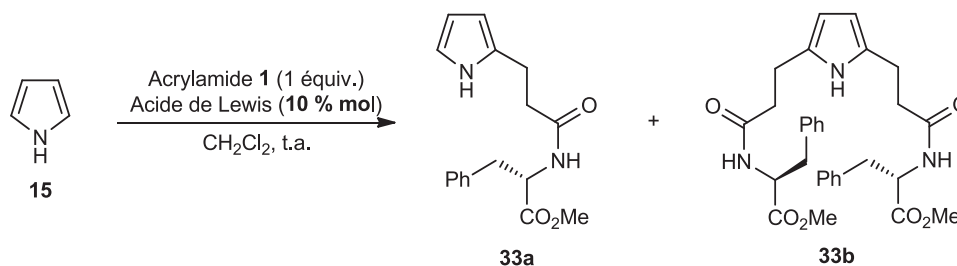


Figure 20 : Produit d'homocouplage de pyrroloamides.

Nous avons alors voulu approfondir l'étude de cette réaction et cerner l'importance de chacun des paramètres. Ainsi, en se calquant sur l'étude réalisée avec le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole, nous avons envisagé de réaliser cette réaction en utilisant une quantité catalytique d'acide de Lewis. Nous avons donc sélectionné les acides de Lewis ayant présenté les résultats les plus intéressants à l'issue du criblage stœchiométrique et nous les avons introduits à raison de 10 % mol dans notre réaction type avec 1 équivalent de chacun des partenaires, pyrrole **15** et acrylamide **1**.

Ces résultats sont rassemblés dans le Tableau 8. Nous remarquons que sur l'ensemble de ces réactions, les acides de Lewis métalliques n'ont pas montré d'activité catalytique (Tableau 8, entrées 4-5). Les autres activateurs testés ont permis d'obtenir les pyrroloamides désirés, en revanche, les rendements observés n'ont pas présenté d'augmentation par rapport à la version stœchiométrique. Il est cependant intéressant de noter que dans cette version catalytique, le produit majoritaire issue de la réaction est le pyrrole dialkylé **33b**, et ce même dans le cas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau 8, entrée 1-3). Ces résultats semblent indiquer deux mécanismes réactionnels distincts suivant que l'acide de Lewis utilisé possède un caractère métallique ou non. En effet, nous pouvons supposer que les complexes métalliques intervenant dans cette

alkylation restent coordonnés sur le noyau pyrrolique et ne sont donc pas régénérés au cours du processus réactionnel.



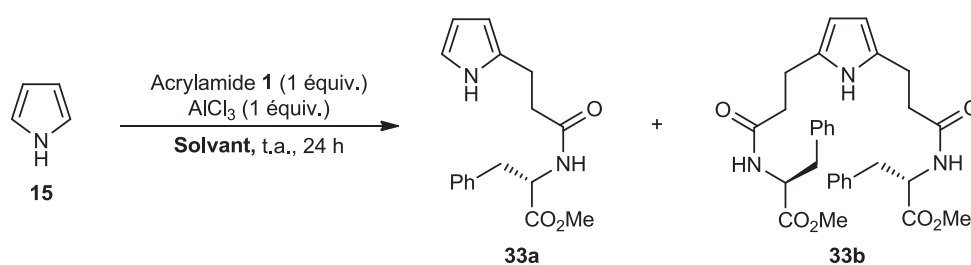
Entrée	A.L.	<i>t</i>	Rdt. Total a et b (%)	a:b
1	BF ₃ •OEt ₂	24 h	41	1:6
2	TMSOTf	76 h	20	1:3
3	TESOTf	24 h	37	1:6
4	AlCl ₃	24 h	traces	/
5	TiCl ₄	24 h	traces	/

Tableau 8 : Version catalytique.

Afin d'étudier les autres paramètres de cette réaction, nous avons choisi d'utiliser AlCl₃ comme acide de Lewis en raison des bons rendements observés pour des temps de réaction courts ainsi que de son caractère peu onéreux.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature du solvant sur la réactivité du pyrrole vis-à-vis d'acrylamides. Nous avons choisi de tester ces derniers dans des conditions où les partenaires de la réaction ainsi que l'acide de Lewis sont introduits en quantité égale.

Il est apparu que le meilleur solvant est le dichlorométhane. L'utilisation de solvants complexants comme le THF ou l'acétonitrile ont entraîné des baisses significatives de rendements (Tableau 9, entrées 2-3), tandis que les solvants carbonylés usuels (acétone, DMSO et DMF) ont conduit à l'inhibition complète de la réaction (Tableau 9, entrées 5-7). Le toluène, quant à lui, a présenté un grand ralentissement de la réaction (Tableau 9, entrée 4). Le résultat remarquable de cette étude est la réalisation de cette réaction dans les conditions où le pyrrole est utilisé comme solvant (Tableau 9, entrée 8). Dans ces conditions, même si le rendement observé reste moyen, nous pouvons noter qu'aucune sélectivité a:b n'est observée dans des conditions de très large excès de pyrrole.

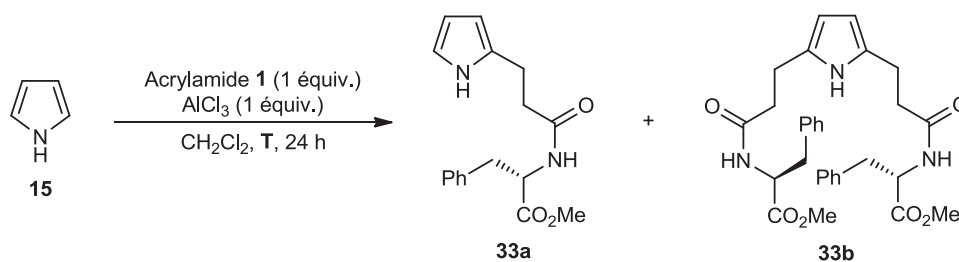


Entr\u00e9e	Solvant	Rdt. Total a et b (%)	a : b
1	CH ₂ Cl ₂	65	1:2,5
2	THF	9	1:20
3	CH ₃ CN	14	1:2,5
4	Tolu\u00e8ne	27	1:2
5	Ac\u00e9tone	0	/
6	DMSO	0	/
7	DMF	0	/
8	Pyrrole	39	1:1

Tableau 9 : Criblage de solvants.

Nous avons ensuite test\u00e9 cette r\u00e9action, dans nos conditions de st\u00e9chiom\u00e9trie en utilisant le dichlorom\u00e9thane comme solvant, \u00e0 diff\u00e9rentes temp\u00e9ratures entre -78 \u00b0C et 40 \u00b0C afin de d\u00e9terminer si ce dernier facteur entraine une variation de la s\u00e9lectivit\u00e9 vis-\u00e0-vis d'un des produits d'alkylation.

Les r\u00e9sultats contenus dans le Tableau 10 indiquent que le taux de conversion de cette r\u00e9action suit la m\u00eame \u00e9volution croissante que celle de la temp\u00e9rature entre -20 \u00b0C et 40 \u00b0C. Cette r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 -78 \u00b0C n'a pas permis d'obtenir les produits d\u00e9sir\u00e9s (Tableau 10, entr\u00e9e 1). Les s\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es montrent une proportion de pyrrole monoalkyl\u00e9 **33a** plus importante \u00e0 basse temp\u00e9rature (Tableau 10, entr\u00e9es 2-3), cette proportion se trouve r\u00e9duite lorsque la temp\u00e9rature du milieu r\u00e9actionnel augmente (Tableau 10, entr\u00e9e 5). Cependant, les s\u00e9lectivit\u00e9s n'ont pas \u00e9t\u00e9 augment\u00e9es de fa\u00e7on importante.



Entrée	T (°C)	Conv. (%)	Rdt. Total a et b (%)	a : b
1	-78	0	/	/
2	-20	35	22	1:1,5
3	0	55	41	1:2,2
4	20	90	65	1:2,5
5	40	95	69	1:3

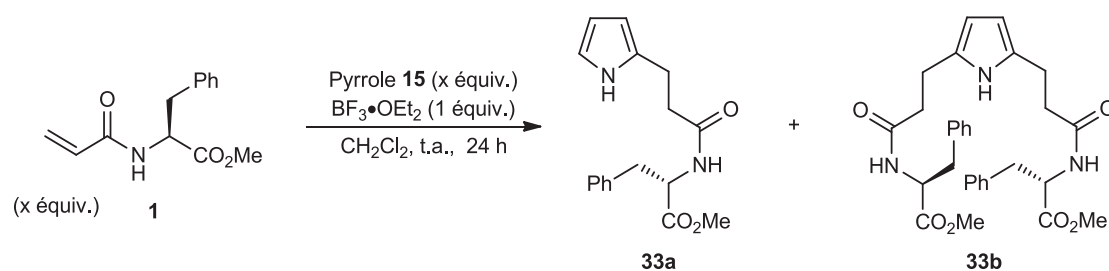
Tableau 10: Variation de la température réactionnelle.

III.2.2. Optimisation de la réaction de monoalkylation

Afin de développer une voie de synthèse efficace permettant la monoalkylation de pyrroles, il a fallu mettre au point les conditions optimales permettant l'obtention, de façon très majoritaire, de ces pyrroloamides. Pour cela, et en tenant compte de l'ensemble des résultats obtenus dans la première partie de cette étude, nous avons décidé de choisir $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis (Tableau 7, entrée 10, Rdt. = 46%, a:b = 1,5:1) et de focaliser notre attention sur l'influence d'un des facteurs responsables des effets cinétiques observés dans cette réaction qu'est la concentration des différents réactifs. Une rapide étude préalable des solvants compatibles avec l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas permis d'obtenir de meilleurs rendements que dans le cas du dichlorométhane.

Notre réaction type a donc été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante, nous avons observé l'évolution de la sélectivité, après 24 heures de réaction, lorsque les différents partenaires sont introduits en proportion variable.

Nous avons pu constater que cette réaction d'alkylation est peu dépendante des quantités de réactifs. En effet, bien que la sélectivité varie de 1:2,4 avec 4 équivalents d'acrylamides (Tableau 11, entrée 1) à 1,2:1 lorsque le pyrrole est introduit en large excès (Tableau 11, entrée 4), la présence très majoritaire du produit monoalkylé **33a** n'a jamais été obtenue.

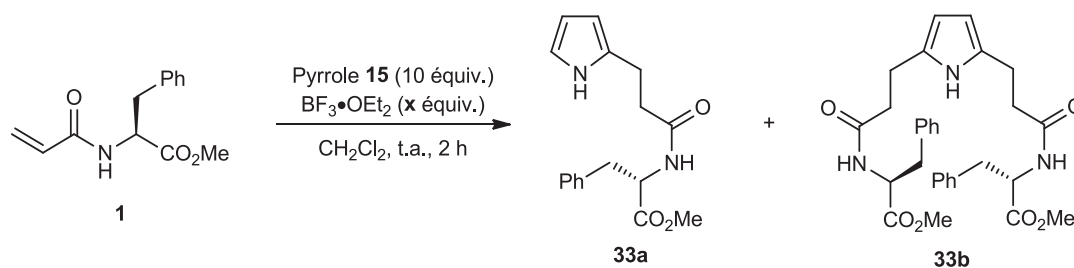


Entrée	Pyrrole	Acrylamide	Rdt. total a et b (%)	a : b
1	1 équiv.	4 équiv.	65	1:2,4
2	1 équiv.	2 équiv.	55	1:1,6
3	1 équiv.	1 équiv.	46	1,5:1
4	10 équiv.	1 équiv.	65	1,2:1

Tableau 11 : Variation de stœchiométrie.

Etant donné que l'utilisation d'un large excès de pyrrole a présenté une légère augmentation de la proportion du pyrroloamide **33a**, nous avons conservé ce dernier paramètre et fait varier la quantité de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Le temps total de réaction a été réduit à 2 heures afin de limiter la possibilité d'une seconde alkylation.

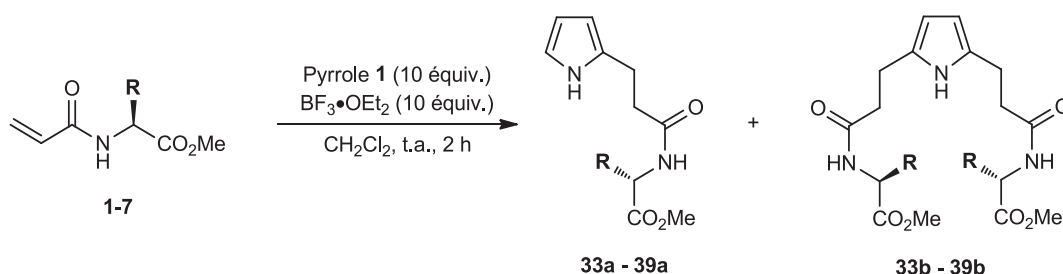
Dans ces conditions, nous avons pu mettre en évidence l'importance de la quantité de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sur le taux de conversion de la réaction, expliquant en partie la sélectivité. En effet, au bout de 2 heures, la réaction a présenté un taux de conversion de 50% avec 1 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, et un rapport a:b de 8:1 (Tableau 12, entrée 1). Lorsque cette quantité d'acide de Lewis est augmentée à 5 équivalents, ce même taux grimpe à 70% avec un gain de sélectivité (Tableau 12, entrée 2). Finalement, 10 équivalents de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sont nécessaires pour obtenir une conversion totale, une excellente sélectivité de 25:1 en faveur du pyrrole monoalkylé **33a** et un bon rendement. Du fait de la conversion totale de l'acrylamide dans cette réaction, la possibilité d'une seconde alkylation est éliminée.

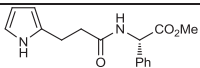
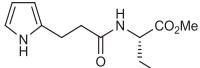
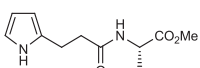
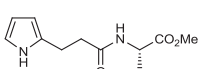


Entrée	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Conv. (%)	Rdt. Total a et b (%)	a : b
1	1 équiv.	50	45	8:1
2	5 équiv.	70	61	13:1
3	10 équiv.	100	78	25:1

Tableau 12 : Variation de la quantité d'acide de Lewis.

Nous avons alors appliqué ces conditions optimisées à divers acrylamides dérivés d'acides aminés. La réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts, dans ces conditions, s'est avérée parfaitement reproductible avec une large variété d'acrylamides portant différentes chaînes latérales. Les rendements observés sont bons et les sélectivités vont de 14:1 dans le cas où l'acrylamide utilisé dérive de la leucine (Tableau 13, entrée 4), jusqu'à un excellent rapport a:b de 30:1 pour l'acrylamide de la méthionine (Tableau 13, entrée 5).



Entrée	R	Rdt. total a et b (%)	a : b	Produit
1	Ph (2)	88	27:1	 34a
2	Bn (1)	78	25:1	 33a
3	<i>i</i> -Pr (3)	73	17:1	 35a
4	<i>i</i> -Bu (4)	76	14:1	 36a

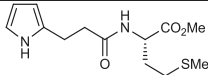
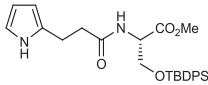
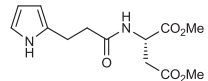
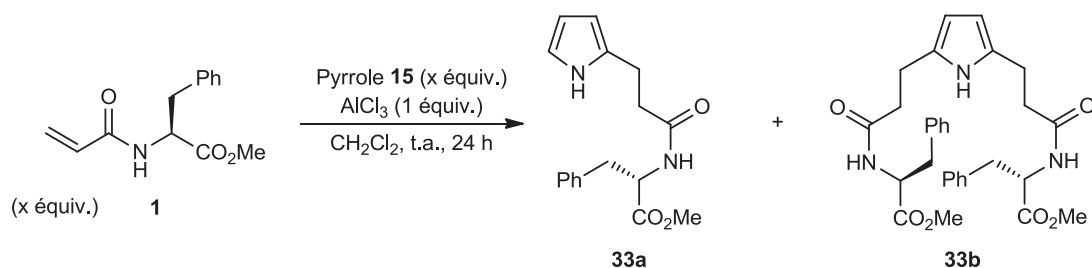
5	CH ₂ CH ₂ SMe (5)	65	30:1		37a
6	CH ₂ OTBDPS (6)	84	27:1		38a
7	CH ₂ CO ₂ Me (7)	85	20:1		39a

Tableau 13 : Synthèse de pyrroloamides.

III.2.3. Optimisation de la réaction de dialkylation

Comme nous l'avons vu précédemment, dans les conditions où les réactifs sont introduits en proportion stœchiométrique, le produit de dialkylation du pyrrole est obtenu de façon majoritaire, quel que soit l'acide de Lewis utilisé. Il était alors nécessaire de réaliser l'optimisation de cette réaction pour obtenir des pyrrolo-bis-amides symétriques de façon exclusive. Pour réaliser cette optimisation, nous avons sélectionné AlCl₃ comme acide de Lewis, nous offrant le meilleur compromis entre vitesse de réaction et rendement. Dans ces conditions, nous avons regardé la répartition des produits monoalkylé et dialkylé en faisant varier la stœchiométrie des réactifs.

Les résultats de cette étude sont reportés dans le Tableau 14. Nous remarquons qu'avec AlCl₃, l'utilisation d'un large excès de pyrrole ne conduit pas à la présence majoritaire du produit monoalkylé mais un mélange un 1:1 des deux produits d'addition (Tableau 14, entrée 1). Lorsque deux équivalents d'acrylamides sont utilisés, ce rapport passe à 1:4 en faveur du produit dialkylé (Tableau 14, entrée 3). Finalement, quatre équivalents d'accepteur de Michael sont nécessaires pour obtenir de façon très majoritaire le pyrrolo-bis-amide souhaité avec un bon rendement (Tableau 14, entrée 4).

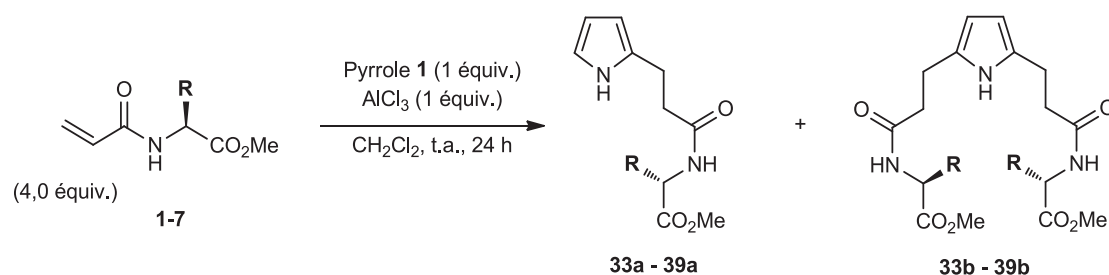


Entrée	Pyrrole	Acrylamide	Rdt. Total a et b (%)	a : b
1	10 équiv.	1 équiv.	53	1:1
2	1 équiv.	1 équiv.	65	1:2,5
3	1 équiv.	2 équiv.	63	1:4
4	1 équiv.	4 équiv.	92	1:22

Tableau 14 : Variation de la stœchiométrie.

Après avoir réalisé l'optimisation de cette réaction permettant d'obtenir de façon majoritaire le produit dialkylé, nous avons entrepris de réaliser la double alkylation du pyrrole par différents acrylamides.

Chacun des acrylamides soumis à cette réaction a présenté une réactivité similaire. Ainsi de bons rendements ont été observés avec de très bonnes sélectivités pour la double alkylation allant de 1:13 pour le dérivé issu de la leucine (Tableau 15, entrée 4) jusqu'à 1:39 dans le cas du dérivé de méthionine (Tableau 15, entrée 5).



Entrée	R	Rdt. total a et b (%)	a : b	Produit
1	Ph (2)	79	1:23	34b
2	Bn (1)	92	1:22	33b

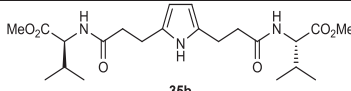
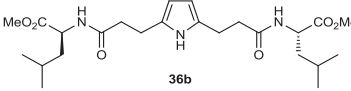
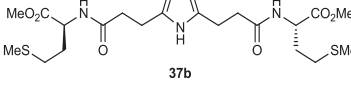
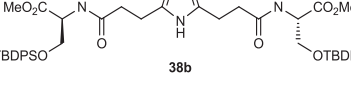
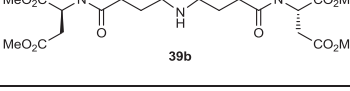
3	<i>i</i> -Pr (3)	85	1:27	
4	<i>i</i> -Bu (4)	81	1:13	
5	CH ₂ CH ₂ SMe (5)	81	1:39	
6	CH ₂ OTBDPS (6)	95	1:23	
7	CH ₂ CO ₂ Me (7)	82	1:25	

Tableau 15 : Synthèse de pyrrolo-bis-amides.

III.2.4. Mécanisme réactionnel proposé

Le contrôle de la sélectivité de cette réaction d'alkylation du pyrrole, par un acrylamide, dans des conditions de type Friedel-Crafts s'est avéré plus complexe que nous l'avions supposé. En effet, dans le cas d'accepteurs de Michael simples, une seule équipe ayant réalisé ce type de réaction a fait mention de la présence du pyrrole dialkylé dans de telles proportions.⁶⁶ Il s'agit, dans la très grande majorité des travaux, d'un faible pourcentage, dans des conditions stœchiométriques, considéré comme un sous-produit de la réaction. Dans chacun des cas, l'augmentation de la quantité d'un des deux réactifs a pour conséquence de conduire à l'obtention quasi-exclusive des produits d'alkylations désirés.

Dans notre cas, bien que le pyrrole monoalkylé puisse être plus réactif que le pyrrole simple, ce comportement ne justifie pas, à lui seul, les sélectivités observées. Nous avons commencé par étudier une possible complexation de type acide de Lewis-base de Lewis comme observé dans le cas du pyrrole trisubstitué. Ainsi, le mélange équimolaire de pyrrole et de BF₃•OEt₂ conduit, à un mélange entre le pyrrole simple et son espèce désaromatisée (Schéma 53).

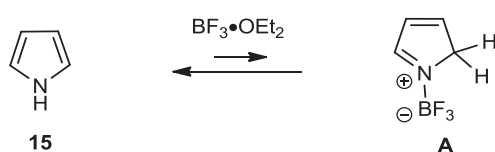


Schéma 53 : Intermédiaire de type paire de Lewis.

Après avoir suivi cette transformation sur une longue période, nous avons pu mettre en évidence que l'équilibre de cette transformation est atteint après environ 1 heure, le rapport des deux espèces est estimé à 2:1 en faveur du pyrrole non complexé. Un équilibre identique a été mesuré en utilisant AlCl_3 comme acide de Lewis. Nos résultats expérimentaux indiquent que dans le cas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, l'acide de Lewis est régénéré au cours de la réaction, permettant la réalisation de celle-ci dans des conditions catalytique. Dans ce cas, nous pouvons envisager un mécanisme réactionnel, semblable à celui décrit dans la partie précédente, impliquant le pyrrole **15** ainsi que le pyrrole monoalkylé **33a**. L'enrichissement électronique du pyrrole monoalkylé le rend plus réactif que le pyrrole simple, et entraîne la formation du pyrrole dialkylé dans des proportions importantes. Dans ces conditions, un large excès de pyrrole permet cependant d'obtenir le produit monoalkylé de façon très majoritaire (Schéma 54).

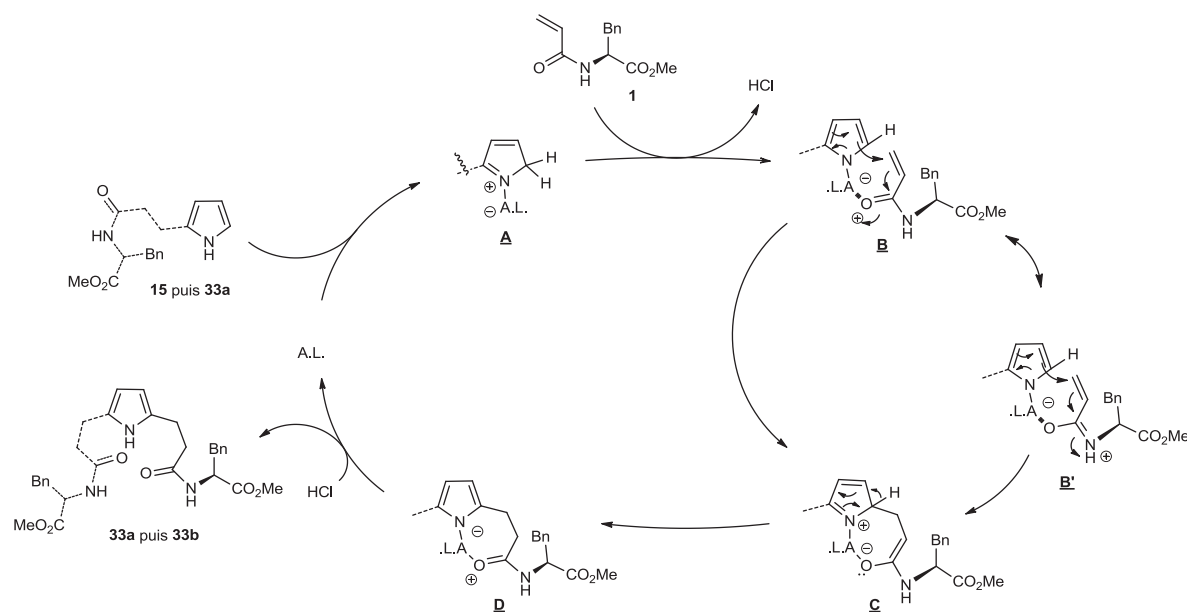


Schéma 54 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'alkylation de Friedel-Crafts.

Dans le cas d'acides de Lewis métalliques comme AlCl_3 , nos observations ont mis en évidence la séquestration de l'acide Lewis empêchant la réaction de se produire de façon catalytique. Nous pouvons envisager la présence d'un intermédiaire (C) stabilisé par l'équivalent d'un ligand de type amidate.¹¹³ Cet intermédiaire peut être en équilibre avec sa

¹¹³ Pour des compléments sur les amidates comme ligands de métaux, voir: a) Lee, A. V.; Schafer, L. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2243-2255. b) Aldridge, S.; Downs, A. J. *The Group 13 Metals Aluminium, Gallium, Indium and Thallium: Chemical Patterns and Peculiarities*; John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**. c) Lappert, M.; Protchenko, A.; Power, P.; Seeber, A. *Metal Amide Chemistry*; John Wiley & Sons: Hoboken, **2008**.

forme tautomère (**C'**), présentant un CH₂ en α de l'atome d'azote du pyrrole, stable et très réactive vis-à-vis d'accepteurs de Michael conduisant au pyrrole dialkylé (Schéma 55).

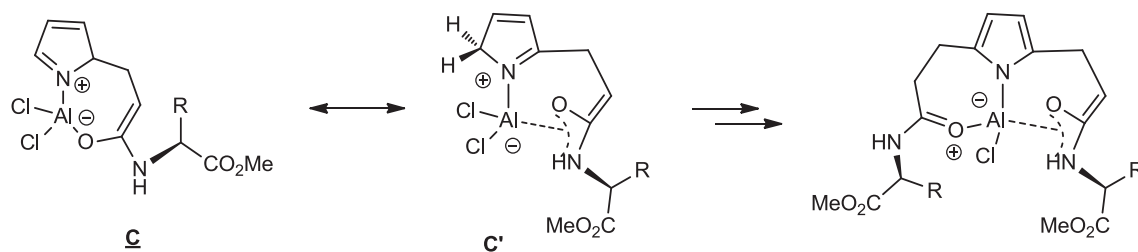


Schéma 55 : Origine possible du pyrrole dialkylé.

Dans le cas du kryptopyrrole, nous pouvons supposer que le même type de phénomène peut se produire. Cependant l'intermédiaire (**K**) peut être en équilibre avec sa forme tautomère (**K'**) instable en raison de son caractère π -excédentaire lié aux substituants alkyles des positions 2,3 et 4. Cette instabilité peut être renforcée par une liaison N-Al possédant un caractère davantage ionique que dans le cas du pyrrole simple. L'ensemble de ces phénomènes pourrait permettre d'expliquer la régénération de l'acide de Lewis dans ce cas (Schéma 56).

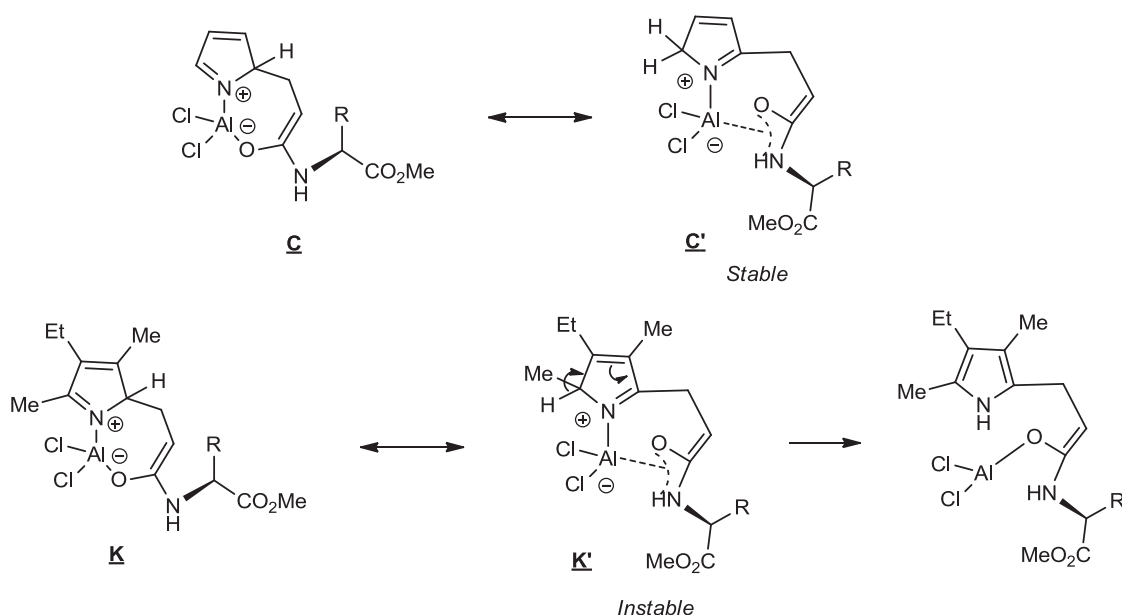


Schéma 56 : Origine possible de la séquestration des acides de Lewis métalliques.

Rappelons que les complexes de ce type présentent un proton extrêmement acide en position C².¹⁰³ Nous pouvons envisager, une réaction entre la forme tautomère (**C'**) et sa base conjuguée (**C''**) pouvant conduire au produit d'homocouplage identifié au cours des réactions d'alkylation (Schéma 57).

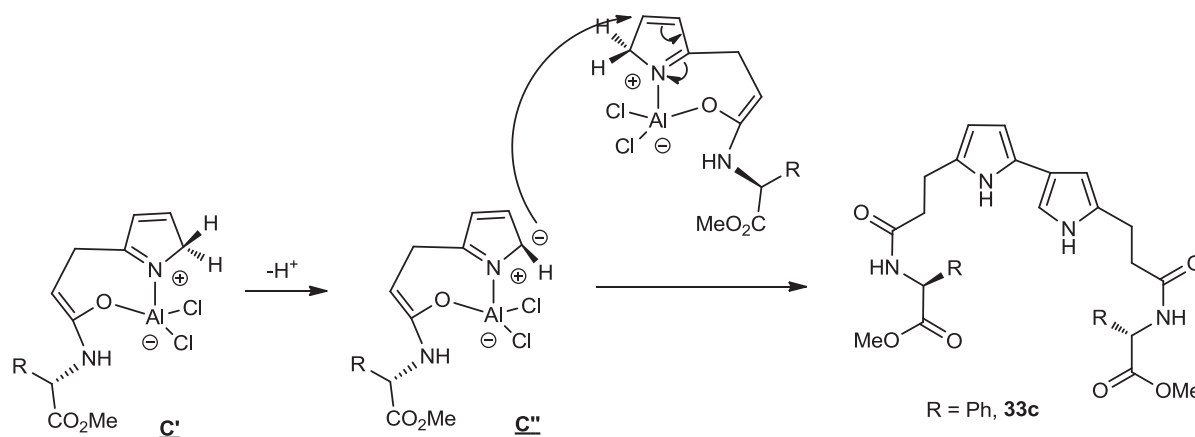


Schéma 57 : Origine possible du produit d'homocouplage.

Afin de vérifier notre hypothèse selon laquelle l'atome d'hydrogène porté par l'amide est en partie responsable de la sélectivité par séquestration de l'aluminium, nous avons préparé l'acrylamide dérivé de la phénylalanine **40** portant un groupement méthyle sur l'atome d'azote. Ce composé a pu être obtenu, en cinq étapes, à partir de l'ester méthylique de la phénylalanine par les méthodes classiques permettant la *N*-méthylation de dérivé d'acides aminés (Schéma 58).¹¹⁴

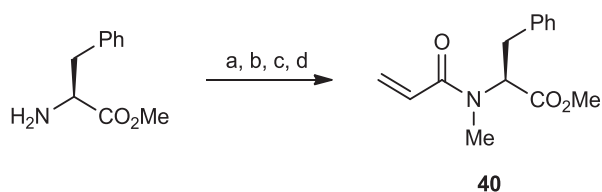
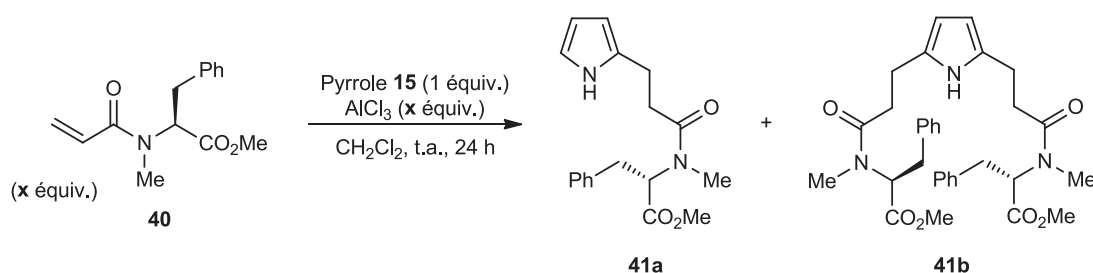


Schéma 58 : Conditions: (a): PhCHO/MgSO₄, CH₂Cl₂, t.a., 16 h. puis NaBH₃CN, MeOH, 0 °C, 1 h, 74%. (b) MeI/K₂CO₃, DMF, t.a., 6 h. (c): H₂ (1 atm.)/Pd/C, AcOH, t.a., 5 h, 66%. (d): AcryloylCl/DIPEA, CH₂Cl₂, -20 °C, 1 h, 74%.

¹¹⁴ Park, J. D.; Lee, K. J.; Kim, D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 237-243.

Nous avons alors utilisé ce composé pour réaliser de nouvelles réactions d'alkylation de pyrrole. La première, dans laquelle les partenaires ont été introduits en proportion stœchiométrique, a présenté une sélectivité de 14:1 en faveur du produit monoalkylé **41a** (Tableau 16, entrée 1). Une seconde utilisant deux équivalents de l'acrylamide *N*-méthylé **40** a présenté une sélectivité inverse mesurée à 1:9 pour le produit issu de la dialkylation **41b** (Tableau 16, entrée 2). Finalement nous avons envisagé de réaliser cette réaction de façon catalytique en n'utilisant que 10 % mol d' AlCl_3 en présence d'un équivalent de chacun des partenaires. Dans ce cas, une sélectivité moindre de 2:1 a été mesurée ainsi qu'une chute du rendement à 43%. Cependant, dans ce cas, bien que le rendement soit modeste, la réaction a pu être réalisée de façon catalytique (Tableau 16, entrée 3).



Entrée	Acrylamide	AlCl_3	Rdt. total a et b (%)	a : b
1	1 équiv.	1 équiv.	61	14:1
2	2 équiv.	1 équiv.	64	1:9
3	1 équiv.	0,1 équiv.	43	2:1

Tableau 16 : Alkylation utilisant l'acrylamide *N*-méthylé.

Ces résultats nous amènent à penser qu'effectivement lorsque l'acrylamide porte un proton libre sur l'atome d'azote, son comportement dans cette réaction d'alkylation entraîne la rétention des acides de Lewis métalliques sur le noyau pyrrolique à l'issue de la première alkylation. La présence persistante de ce complexe en solution permet une seconde réaction d'alkylation plus rapide que dans le cas du pyrrole non alkylé. Lorsque l'acrylamide porte un groupement méthyle, il se comporte comme un accepteur de Michael classique, conduisant aux pyrroles monoalkylé et dialkylé en fonction de sa stœchiométrie dans la réaction.

III.2.5. Cas des peptidoacrylamides

Après avoir cerné la réactivité très singulière des acrylamides d'amino ester dans cette réaction d'alkylation de pyrrole, nous nous sommes intéressés à la réactivité des acrylamides de polypeptides dans les conditions optimisées pour chacune des réactions de mono et double alkylation. L'application de ces conditions opératoires, en utilisant des acrylamides portant des chaînes peptidiques de longueurs diverses, permettra un accès rapide à de nouveaux édifices moléculaires pouvant potentiellement adopter une conformation préférentielle comme les structures secondaires de type feuillets (Figure 21).

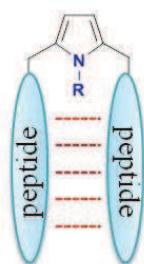
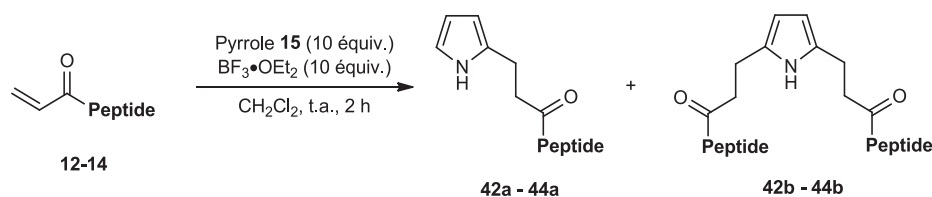


Figure 21 : Possible structure secondaire de pyrrolo-bis-amides peptidiques.

Nous avons donc, dans un premier temps, soumis des acrylamides dérivés de structures peptidiques, aux conditions réactionnelles optimisées permettant l'accès au produit de monoalkylation de façon majoritaire, à savoir l'utilisation de dix équivalents de pyrrole et une quantité identique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Les résultats rassemblés dans le Tableau 17, montrent que ces conditions opératoires sont compatibles avec l'utilisation d'acrylamides polypeptidiques. Ainsi nous avons pu avoir accès à des pyrroloamides portants des chaînes composées de deux et trois acides aminés avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités (Tableau 17, entrées 1 et 2). Nous avons également obtenu, par cette méthode, le pyrroloamide tétrapeptidique **44a** (Tableau 17, entrée 3). Dans ce cas le rendement observé est faible du fait de la solubilité très limitée des acrylamides dérivants de longues séquences peptidiques, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le solvant de la réaction. Ce résultat reste néanmoins intéressant et montre l'efficacité de notre méthodologie pour synthétiser des structures d'une grande complexité, sans aucune interaction néfaste avec les nombreuses fonctions amides présentes dans ces structures.



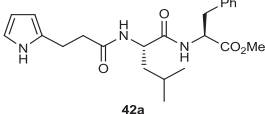
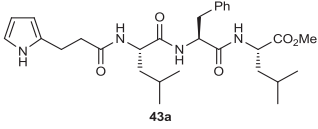
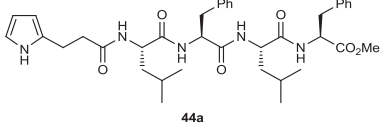
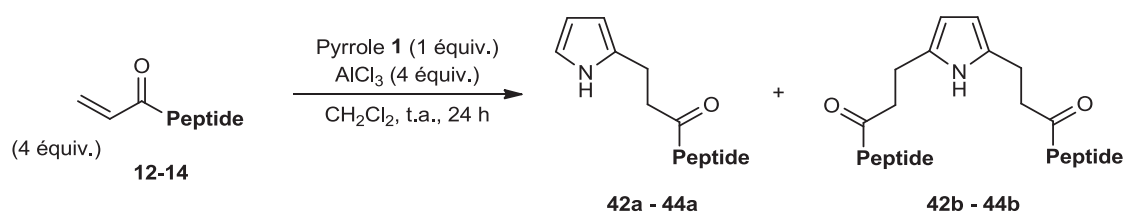
Entr\u00e9e	Peptide (Acrylamide)	Rdt. total a et b (%)	a : b	Produit
1	Leu-Phe-OMe (12)	79	25:1	 42a
2	Leu-Phe-Leu -OMe (13)	84	27:1	 43a
3	Leu-Phe-Leu-Phe-OMe (14)	32	30:1	 44a

Tableau 17 : Synth\u00e8se de pyrroloamides polypeptidiques.

Ce protocole exp\u00e9rimental mis en place pour synth\u00e9tiser des pyrrolo-bis-amides a ensuite \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9 dans le cas de structures peptidiques. Comme dans le cas pr\u00e9c\u00e9dent, cette r\u00e9action d'alkylation de type Friedel-Crafts a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e, dans les conditions optimis\u00e9es de synth\u00e8se de pyrrolo-bis-amides, avec des acrylamides polypeptidiques comme partenaires.

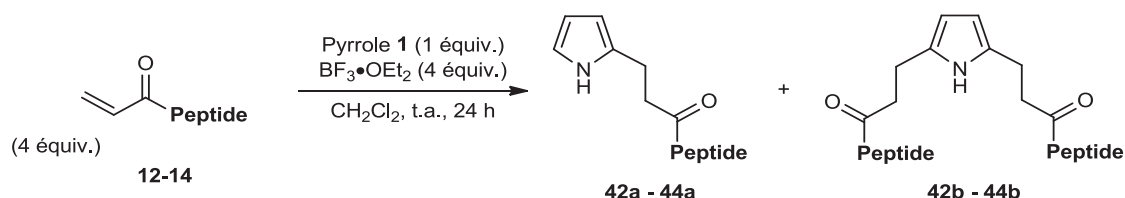
Les r\u00e9sultats de cette \u00e9tude sont regroup\u00e9s dans le Tableau 18. Contrairement au cas o\u00f9 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est utilis\u00e9 comme acide de Lewis, l'activit\u00e9 d' AlCl_3 s'est av\u00e9r\u00e9e plus limit\u00e9e vis-\u00e0-vis de structures peptidiques. Ainsi un acrylamide de dipeptide comme partenaire de la r\u00e9action conduit \u00e0 l'obtention du produit d\u00e9sir\u00e9 avec un faible rendement et une perte de la s\u00e9lectivit\u00e9 (Tableau 18, entr\u00e9e 1). Les acrylamides portants un ou deux acides amin\u00e9s suppl\u00e9mentaires ne se sont pas montr\u00e9s r\u00e9actifs pour l'alkylation du pyrrole simple (Tableau 18, entr\u00e9es 2-3).



Entrée	Peptide (Acrylamide)	Rdt. total a et b (%)	a : b
1	Leu-Phe-OMe (12)	14	1:1
2	Leu-Phe-Leu-OMe (13)	0	/
3	Leu-Phe-Leu-Phe-OMe (14)	0	/

Tableau 18 : Synthèse de pyrrolo-bis-amides polypeptidiques.

AlCl₃ ayant montré des limites dans le cas de structures peptidiques, et BF₃•OEt₂ n'ayant montré aucune incompatibilité, nous avons envisagé l'obtention de ces pyrrolo-bis-amides en une seule étape en utilisant BF₃•OEt₂ et un excès d'acrylamides peptidiques. Dans ces conditions, les produits désirés ont pu être isolés avec des rendements moyens et des sélectivités de l'ordre de 1:2 en faveur du pyrrole dialkylé (Tableau 19). Ces résultats n'ont pas pu être améliorés en utilisant des quantités plus importantes ni d'acrylamides ni de BF₃•OEt₂.



Entrée	Peptide (Acrylamide)	Rdt. total a et b (%)	a : b
1	Leu-Phe-OMe (12)	41	1:2
2	Leu-Phe-Leu-OMe (13)	46	1:1,5
3	Leu-Phe-Leu-Phe-OMe (14)	38	1:2

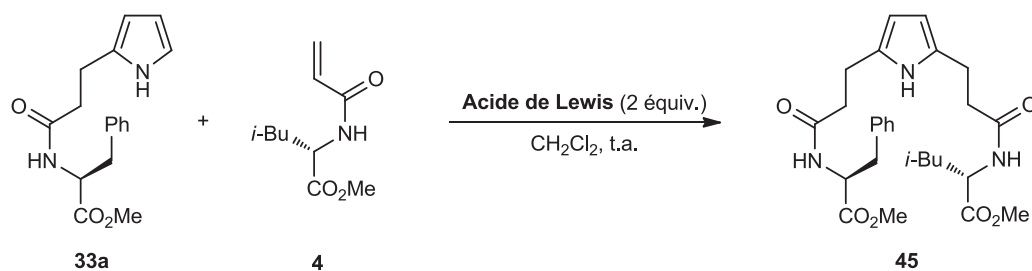
Tableau 19 : Synthèse de pyrrolo-bis-amides polypeptidiques.

III.2.6. Synthèse de pyrrolo-bis-amides non symétriques

Nous avons vu la grande flexibilité de la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts utilisant des acrylamides d'aminoacides comme partenaires. Cette dernière permet l'accès aisé à des composés pyrroliques portant deux chaînes identiques en positions 2 et 5.

En vue d'accéder à des pyrroles portant des chaînes peptidiques de longueurs et natures variables, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation, par une seconde réaction d'alkylation, de ces pyrroloamides. En effet, une seconde réaction de type Friedel-Crafts entre un pyrroloamide et un acrylamide d'amino ester nous donnerait accès à une grande variété de pyrrolo-bis-amide non symétriques. Pour ce faire, il nous a fallu savoir quel acide de Lewis était le meilleur pour réaliser cette transformation. Compte tenu des résultats obtenus après l'optimisation de chacune des réactions, nous avons sélectionné AlCl_3 ainsi que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La réaction mise en place pour tester ces conditions repose sur l'utilisation du pyrroloamide **33a** et de l'acrylamide **4** dans des quantités variables mis en présence de deux équivalents d'acide de Lewis.

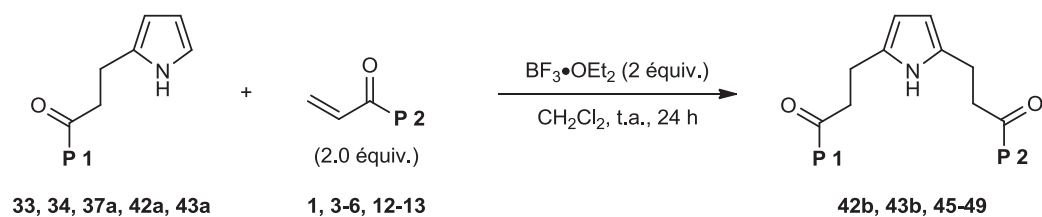
Nous avons pu mettre en évidence le fait que cette deuxième réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts présente un rendement très modeste lorsque AlCl_3 est utilisé, même avec deux équivalents d'acrylamide, après deux jours de réaction (Tableau 20, entrées 1-2). En revanche, la réactivité de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans cette alkylation s'est montrée plus intéressante, donnant le pyrrolo-bis-amide non symétrique **45**, portant une chaîne phénylalanine et une chaîne latérale de leucine avec un bon rendement. Ce dernier est augmenté jusqu'à 68%, après 24 h de réaction, lorsque deux équivalents d'acrylamide sont utilisés (Tableau 20, entrées 3-4).



Entrée	Equiv. of 4	A.L.	<i>t</i>	Rdt (%)
1	1	AlCl ₃	48 h	12
2	2	AlCl ₃	48 h	21
3	1	BF ₃ •OEt ₂	24 h	50
4	2	BF ₃ •OEt ₂	24 h	68

Tableau 20 : Optimisation de la seconde alkylation.

A l'aide de ces nouvelles conditions, en utilisant différents pyrroloamides mis en réaction avec différents acrylamides, nous avons pu synthétiser des pyrrolo-bis-amides non symétriques avec de bons rendements. Le pyrrole 2,5-disubstitué par des chaînes portant les ester méthyliques de phénylglycine et de valine **46** a été obtenu avec un rendement de 70% (Tableau 21, entrée 2). Cette méthodologie a également été étendue pour synthétiser le pyrrolo-bis-amide **47** portant des dérivés de la méthionine et de la sérine protégée par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle, avec un bon rendement de 67% (Tableau 21, entrée 3). Cette voie de synthèse a également été mise en œuvre en utilisant les pyrroles monofonctionnalisés par diverses séquences peptidiques, ainsi que des acrylamides dérivants de structures polypeptidiques. Nous avons pu ainsi obtenir de nouvelles structures peptidiques complexes, de taille variable pouvant aller jusqu'à trois résidus d'acides aminés, liées à un cœur pyrrole (Tableau 21, entrées 4-7). Une fois de plus, la grande chimiosélectivité de la coordination de l'acide de Lewis a été observée et les rendements observés restent bon malgré l'extrême complexité structurelle et conformationnelle qu'il peut exister dans ces structures peptidiques, en particulier dans le cas de tripeptides.



P = Acide aminé ou peptide

Entrée	Pyrrole	Acrylamide	Rdt. (%)	Produit
1	33a	4	68	
2	34a	3	70	
3	37a	6	67	
4	42a	5	68	
5	42a	12	64	
6	43a	1	65	
7	43a	13	59	

Tableau 21 : Synthèse de pyrrolo-bis-amides non symétriques.

En revanche nous avons été confrontés à la limite d'application de cette méthodologie. En effet, la solubilité des produits obtenus, composés au total de six acides aminés ou plus, est très limitée dans les solvants organiques usuels. Malgré cette limitation, la méthodologie développée présente de bons résultats.

IV. Diastéréosélectivité de la réaction de Friedel-Crafts

Après avoir cerné la réactivité des acrylamides d'acides aminés dans les réactions de type Friedel-Crafts, nous nous sommes intéressés à l'aspect diastéréosélectif de cette réaction d'alkylation. Nous avons voulu étendre cette méthodologie à des accepteurs de Michael portant des substituants et nous nous sommes intéressés au transfert de l'information chirale portée par les amino esters, au cours de l'alkylation.

IV.1. Diastéréosélectivité dans le cas d'acrylamides substitués

IV.1.1. Cas des acrylamides substitués en position α ou β

Nous avons soumis des acrylamides, substitués en position α ou β , à une réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts avec différents pyrroles.

Alkylation du pyrrole

Nous avons envisagé, dans un premier temps, l'addition du méthacrylamide **50** sur le pyrrole simple. Nous avons donc réalisé cette réaction d'alkylation dans des conditions où les réactifs sont introduits dans des proportions égales ainsi que différents acides de Lewis (Schéma 59).

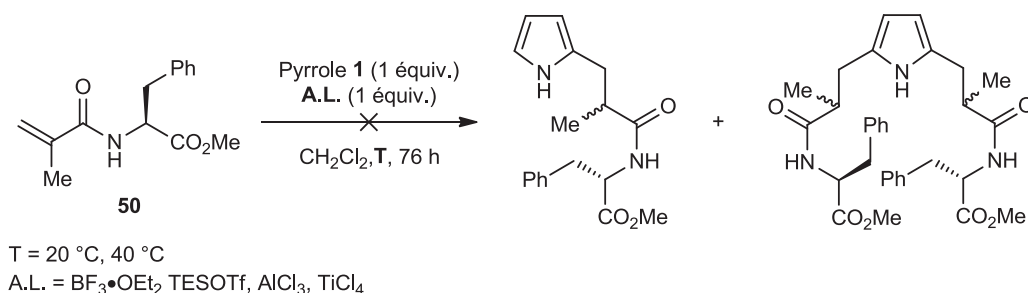
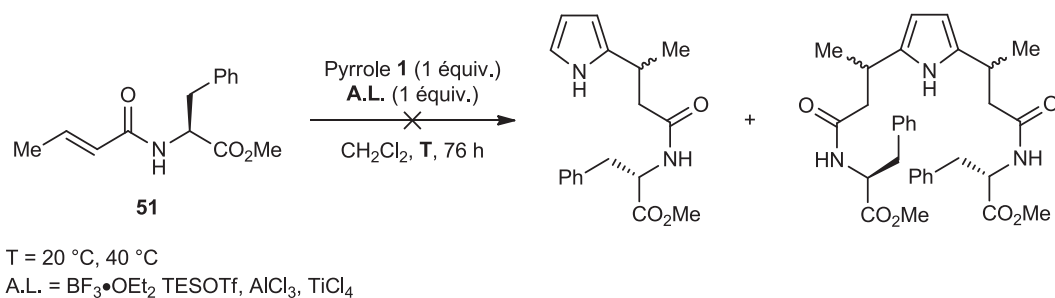


Schéma 59

Cette réaction réalisée en utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou TESOTf comme acide de Lewis, n'a pas permis d'obtenir les produits désirés tout comme avec TiCl_4 , après trois jours. Les

pyrroloamides correspondants ont pu être observés en utilisant AlCl_3 , uniquement en infime quantité. L'augmentation de la température n'a pas entraîné l'amélioration des résultats.

Le même schéma d'étude a été mis en place pour étudier la réactivité du crotonamide **51** dans ces conditions réactionnelles (Schéma 60).



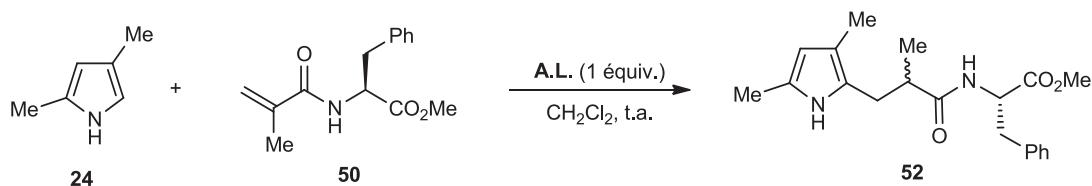
Chacune de ces tentatives d'alkylation s'est soldée par un échec et les produits attendus n'ont pas pu être isolés, même à l'état de traces, après 76 heures de réaction.

Alkylation du 2,4-diméthylpyrrole

L'augmentation du caractère π -excédentaire du 2,4-diméthylpyrrole, par rapport au pyrrole simple, nous a permis d'envisager son utilisation pour obtenir des pyrroloamides à partir d'acrylamides substitués du fait de sa plus grande nucléophilie.

Comme précédemment, nous avons étudié le comportement du 2,4-diméthylpyrrole **24** vis-à-vis du méthacrylamide **50** en présence d'acides de Lewis. Contrairement au pyrrole simple, le 2,4-diméthylpyrrole a permis d'obtenir le pyrroloamide **52** avec de bons rendements. La nature de l'acide de Lewis est apparue indispensable au bon déroulement de la réaction. Le produit attendu a été isolé avec un rendement de 67% en 5 heures en utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Tableau 22, entrée 1). La même réaction réalisée avec AlCl_3 conduit, en à peine 1 heure, au composé désiré avec un très bon rendement de 80% (Tableau 22, entrée 2). TiCl_4 s'est avéré moins efficace, pour réaliser cette alkylation de type Friedel-Crafts, présentant un faible taux de conversion après une nuit (Tableau 22, entrée 3). L'utilisation de TESOTf n'a pas permis de réaliser cette réaction (Tableau 22, entrée 4). Dans chacun des cas, nous n'avons

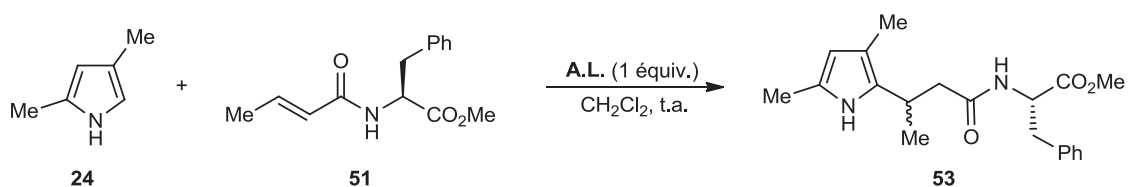
pas observé de diastéréosélectivité, mettant en évidence aucune sélectivité faciale lors de la protonation de l'énolate intermédiaire dans notre mécanisme réactionnel.



Entrée	A.L.	t	Rdt. (%)	r.d.
1	BF ₃ •OEt ₂	5 h	67	1:1
2	AlCl ₃	1 h	81	1:1
3	TiCl ₄	16 h	32	1:1
4	TESOTf	16 h	/	/

Tableau 22 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides substitués.

Les mêmes conditions ont été appliquées à la réaction utilisant le crotonamide **51** comme partenaire. L'utilisation de cet acrylamide substitué en position β dans cette alkylation s'est traduite par un allongement des temps de réaction. Dans ces conditions, les taux de conversions observés, à 76 h, sont faibles avec BF₃•OEt₂ ou TiCl₄ comme promoteurs de la réaction (Tableau 23, entrées 1 et 3). TESOTf n'a pas permis de réaliser cette alkylation, comme dans le cas du méthacrylamide (Tableau 23, entrée 4). Seule l'utilisation d'AlCl₃ comme acide de Lewis s'est révélée efficace et a conduit au pyrroloamide **53** avec un rendement de 76% en 6 heures de réaction (Tableau 23, entrée 2). Une fois encore, aucune diastéréosélectivité n'a été observée.



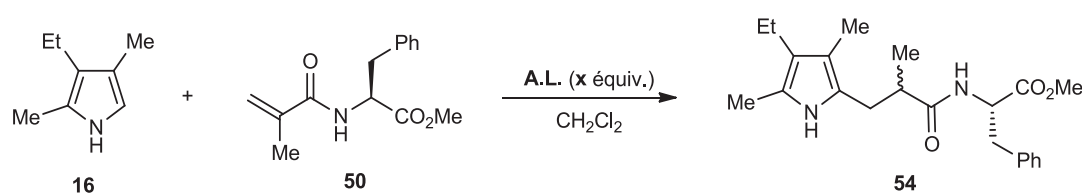
Entrée	A.L.	t	Rdt. (%)	r.d.
1	BF ₃ •OEt ₂	16 h	32	1:1
2	AlCl ₃	6 h	76	1:1
3	TiCl ₄	16 h	11	1:1
4	TESOTf	16 h	/	/

Tableau 23 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides substitués.

Alkylation du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole

Cette première partie de l'étude se termine avec le cas du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole.

Compte tenu des résultats obtenus dans le cas de l'utilisation d'acrylamides simples, nous avons sélectionné différentes conditions, stœchiométriques ou catalytiques, auxquelles nous avons soumis le méthacrylamide **50**. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 24 ci-dessous. Nous avons pu constater l'efficacité de tous les acides de Lewis utilisés pour réaliser cette réaction. Ainsi AlCl_3 nous a permis d'obtenir le pyrroloamide **54** avec un rendement de 69% après 30 minutes de réaction (Tableau 24, entrée 1), la réduction de la charge d'acide de Lewis à conduit, malgré une baisse du taux de conversion, au produit désiré avec un rendement correct de 59% (Tableau 24, entrée 2). TESOTf, en quantité catalytique a présenté une bonne réactivité donnant le composé souhaité, après 8 heures de réaction (Tableau 24, entrée 4). L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis d'obtenir le pyrroloamide **54** avec un rendement modéré (Tableau 24, entrée 6). Les diastéréosélectivités observées ne se sont pas avérées satisfaisantes. Cette réaction de Friedel-Crafts ayant pu être réalisée à basse température, nous avons voulu savoir si, en utilisant un acrylamide α -substitué dans ces conditions, une élévation du rapport diastéréoisomérique pouvait être observée. Dans nos deux conditions testées, AlCl_3 n'a présenté aucune réactivité à basse température (Tableau 24, entrée 3) et TESOTf n'a pas entraîné d'augmentation significative de la diastéréosélectivité (Tableau 24, entrée 5).



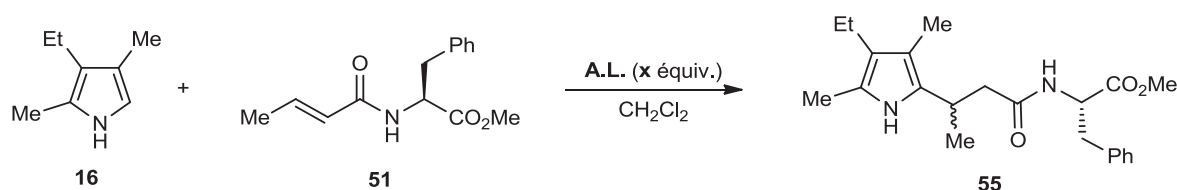
Entrée	A.L.	Quantité d'A.L.	T (°C)	t	Rdt. (%)	r.d.
1	AlCl_3	1 équiv.	20	30 min	69	1,5:1
2	AlCl_3	10 % mol	20	16 h	59	1,3:1
3	AlCl_3	1 équiv.	- 78	4 h	0	/
4	TESOTf	10 % mol	20	8 h	61	1,2:1
5	TESOTf	10 % mol	- 78	12 h	55	1,5:1
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1 équiv.	20	16 h	57	1,2:1

Tableau 24 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides substitués.

Comme dans le cas du 2,4-diméthylpyrrole, nous pouvons supposer que la disposition du centre de chiralité du dérivé d'acide par rapport au carbone prochiral de la position α , n'entraîne pas de sélectivité lors de la protonation de l'énolate intermédiaire dans cette réaction.

Ces mêmes conditions expérimentales ont donc été appliquées au cas du crotonamide **51** en réaction avec le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole afin d'étudier le comportement des acrylamides β -substitués.

Les résultats obtenus, dans ces diverses conditions, sont relativement semblables. Seulement 15 minutes ont été suffisantes, avec AlCl_3 , pour obtenir le pyrroloamide **55** avec un très bon rendement de 80% (Tableau 25, entrée 1) La version catalytique de cette même réaction a présenté un rendement plus faible de 62% (Tableau 25, entrée 2) et sa version réalisée à basse température n'a pas donné le produit escompté (Tableau 25, entrée 3). La réaction utilisant TESOTf nous permet d'avoir accès au composé **55**, en 16 heures avec une charge de 10 % mol, avec un rendement de 83% (Tableau 25, entrée 4) tandis que l'abaissement de la température réactionnelle conduit à une baisse du taux de conversion observé (Tableau 25, entrée 5). Comme dans le cas du méthacrylamide, l'addition de kryptopyrrole sur le crotonamide **51** promue par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a conduit à une baisse du rendement (Tableau 25, entrée 6).



Entrée	A.L.	Quantité d'A.L.	T (°C)	t	Rdt. (%)	r.d.
1	AlCl_3	1 équiv.	20	15 min	80	1,5:1
2	AlCl_3	10 % mol	20	16 h	62	1,2:1
3	AlCl_3	1 équiv.	- 78	4 h	0	/
4	TESOTf	10 % mol	20	16 h	83	1:1
5	TESOTf	10 % mol	- 78	10 h	47	1:1
6	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1 équiv.	20	16 h	61	1:1

Tableau 25 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides substitués.

Après analyse de ces résultats, il est apparu que l'utilisation d' AlCl_3 en quantité stœchiométrique reste la condition optimale pour réaliser cette réaction. Nous avons ainsi appliqué cette condition expérimentale au cinnamamide **56** permettant de percevoir si cette méthodologie reste applicable lorsqu'un groupement terminal plus gros déstabiliserait la réaction. Nous avons obtenu le pyrroloamide **57** avec un rendement de 65% mettant en évidence la compatibilité de cette voie de synthèse avec toute sorte d'acrylamides β -substitués (Schéma 61). Aucune diastéréosélectivité n'a été observée dans ce cas.

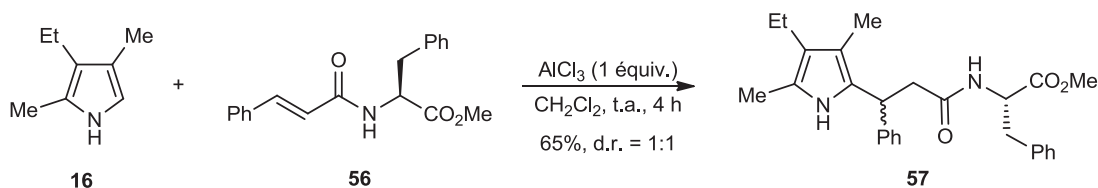


Schéma 61 : Alkylation du kryptopyrrole par le cinnamamide **58**.

Nous pouvons expliquer l'absence de diastéréosélectivité dans cette réaction par l'éloignement du centre chiral de l'acide aminé du centre réactif n'induisant pas de sélectivité faciale au moment de l'addition.

IV.1.2. Cas des acrylamides β,β -disubstitués

Nous avons vu que cette réaction était compatible avec des acrylamides substitués en position α ou β , nous avons donc ensuite envisagé le cas des acrylamides β,β -disubstitués. En effet, on retrouve dans la littérature que peu de références concernant l'addition de composés aromatiques sur des accepteurs portant deux substituants en position 4.¹¹⁵

¹¹⁵ a) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862-8863. b) Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762-1765. c) Chen, I. -L.; Wang, T. -C.; Chen, Y. -L.; Tzeng, C. -C. *J. Chinese. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 155-162.

Alkylation utilisant le β,β -diméthylacrylamide

Nous avons, dans un premier temps, envisagé l'addition de pyrroles sur le diméthylacrylamide **58** dérivé de l'ester méthylique de la phénylalanine.

Comme dans les cas précédents, nous avons tout d'abord testé le pyrrole simple dans cette réaction d'alkylation. Un rapide criblage d'acides de Lewis a été réalisé (Schéma 62). Il est apparu que la réaction entre le diméthylacrylamide **58** et le pyrrole simple n'a pas été possible dans les conditions testées, après 76 heures de réaction. Une augmentation de la température réactionnelle à 40 °C n'a pas non plus permis d'obtenir les pyrroloamides attendus.

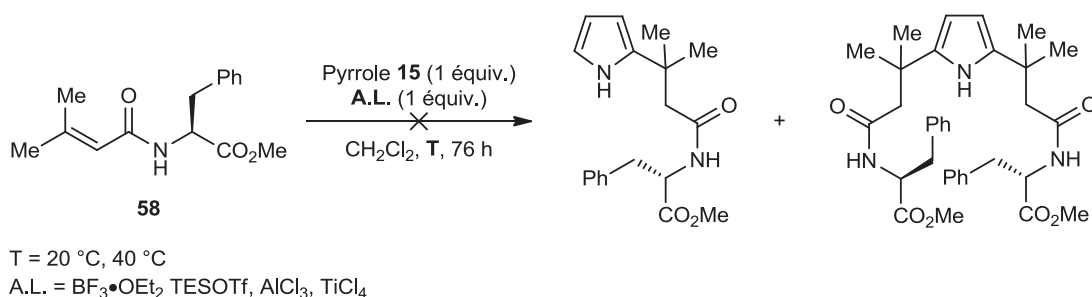


Schéma 62

Nous avons ensuite envisagé l'utilisation d'un composé pyrrolique à la nucléophilie accrue, le 2,4-diméthylpyrrole **24**. Nous avons donc soumis ce pyrrole à notre criblage d'acides de Lewis (Schéma 63). Une fois encore, les conditions réactionnelles testées ne nous ont pas permis d'obtenir le pyrroloamide souhaité, après 3 jours de réaction, quel que soit l'acide de Lewis utilisé ou la température du milieu réactionnel.

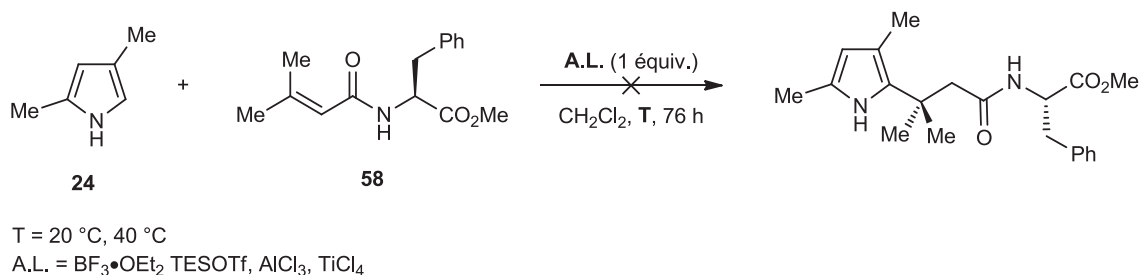


Schéma 63

A la vue de ces échecs, nous avons alors utilisé le pyrrole considéré comme le plus nucléophile par l'échelle empirique et expérimentale développée par Mayr.²⁷ Nous avons donc soumis le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16** et le diméthylacrylamide **58** à la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts en présence de différents acides de Lewis (Schéma 64). Dans ces conditions, le criblage d'acides de Lewis a révélé que seul AlCl_3 a présenté une réactivité intéressante, fournissant le pyrroloamide portant un système *gem*-diméthyle **59** avec 67% de rendement. La même réaction réalisée à 40 °C n'a pas permis d'abaisser le temps de réaction nécessaire à la conversion totale de l'acrylamide partenaire.

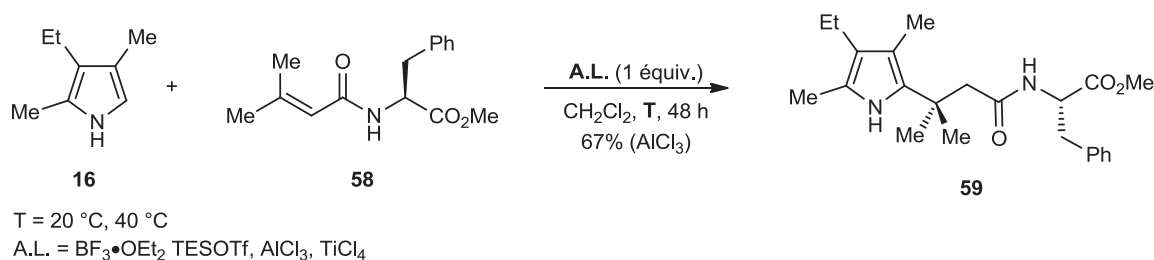


Schéma 64

Au cours de cette addition, nous avons observé une nette augmentation du temps de réaction nécessaire à la réalisation de cette réaction. Cette cinétique très lente laisse penser à des considérations d'ordre stérique. Il existe dans les composés carbonylés α,β -insaturés un équilibre entre deux conformères liées à la disposition géométrique de l'alcène par rapport au carbonyle, les formes *cis*oïdes et *trans*oïdes. L'équilibre de ces conformations dépend de la force de l'interaction entre le carbonyle et le proton vinylique de la position β . Dans le cas d'acrylamides non substitués ou substitués de configuration *trans*, seule la forme *cis*oïde existe en solution.¹¹⁶ Dans notre hypothèse de mécanisme, c'est cette forme *cis*oïde qui subit l'attaque du pyrrole nucléophile. Dans le cas du diméthylacrylamide, il n'existe pas de proton β -vinylique, de ce fait l'équilibre entre les deux formes est très fortement déplacé vers la forme *trans*oïde en raison d'interactions défavorables entre le méthyle en position *cis* et le carbonyle (Schéma 65). Ce fait peut expliquer les temps de réaction observés dans ce cas.

¹¹⁶ Hobson, R. F.; Reeves, L. W. *J. Magnetic Res.* **1973**, *10*, 243-252.

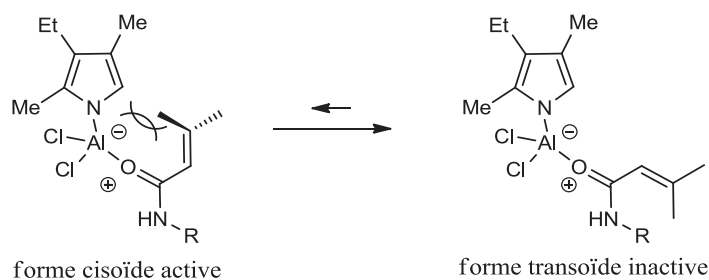


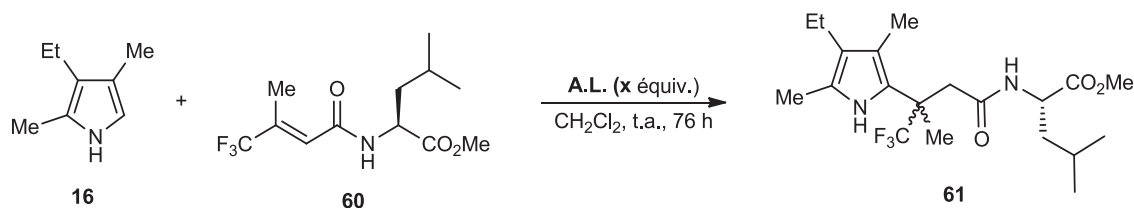
Schéma 65 : Équilibre entre les formes cisoïde et transoïde de l'intermédiaire réactionnel.

Alkylation utilisant le β -trifluorocrotonamide

Après avoir observé la réactivité de nos pyrroles vis-à-vis d'un acrylamide portant deux groupements méthyle en position β , nous nous sommes intéressés au cas d'acrylamides portant deux groupements différents sur cette position β . Notre choix s'est porté sur le β -trifluorométhylcrotonamide **60** rapidement accessible à partir du précurseur acide commercial. De plus, on recense, à ce jour, très peu de publication traitant de l'addition de pyrroles sur des structures portant des groupements trifluorométhyle.^{89a} De la même manière, on retrouve un seul exemple où un pyrrole est utilisé dans une réaction de Friedel-Crafts créant un carbone quaternaire chiral.¹¹⁷

Les réactions réalisées en utilisant le pyrrole **15** et le 2,4-diméthylpyrrole **24** ont mis en évidence l'absence de réactivité dans ces conditions. Nous avons alors focalisé nos efforts sur la réaction entre l'accepteur **60** et le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16**. Un rapide criblage d'acides de Lewis a été réalisé afin de déterminer les conditions optimales pour cette réaction. Il est tout de suite apparu que le fait d'utiliser TESOTf ou TiCl_4 pour réaliser cette réaction ne permet pas l'obtention du produit désiré (Tableau 26, entrées 2 et 5). De même, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ présente un rendement très faible de 11% après 3 jours de réaction (Tableau 26, entrée 1). L'utilisation d' AlCl_3 , nous a permis de pouvoir isoler le pyrroloamide **61**, portant un carbone quaternaire lié à un groupement trifluorométhyle, avec 62% de rendement (Tableau 26, entrée 3). La version catalytique de cette réaction s'est avérée peu efficace en fournissant le produit qu'en faible quantité (Tableau 26, entrée 4). Nous avons été agréablement surpris de constater un rapport diastéréoisomérique de l'ordre de 3:1 dans cette réaction.

¹¹⁷ Wu, H.; Liu, R. -R.; Jia, Y. -X. *Synlett* **2014**, 25, 457-460. Et référence 55e.

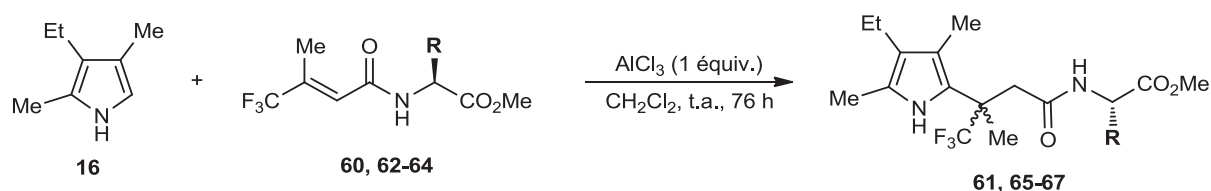


Entrée	A.L.	Quantité d'A.L.	Rdt. (%)	r.d.
1	BF ₃ •OEt ₂	1 équiv.	11	1,5:1
2	TESOTf	1 équiv.	0	/
3	AlCl ₃	1 équiv.	62	3:1
4	AlCl ₃	10 mol %	37	3:1
5	TiCl ₄	1 équiv.	0	/

Tableau 26 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides disubstitués.

Dans le but de confirmer ce résultat prometteur, nous avons utilisé nos conditions réactionnelles optimisées sur des β-trifluorométhylcrotonamides dérivant d'acides aminés et portants des chaînes latérales différentes. Dans ce cas, nous nous sommes intéressés à l'évolution de la diastéréosélectivité suivant la nature des groupements présents sur les résidus d'amino esters.

Les résultats concernés sont rassemblés dans le Tableau 27. Toutes les réactions d'alkylation de type Friedel-Crafts ont présenté un taux de conversion semblable à celui observé dans le cas du β-trifluorométhylcrotonamide **60** dérivé de la leucine. Les rendements isolés pour ces pyrroloamides présentant un carbone quaternaires sont également du même ordre de grandeur et s'échelonnent de 62% dans le cas d'une dérivé de la phénylalanine (Tableau 27, entrée 2) à 67% pour une chaîne latérale soufrée constitutive de la méthionine (Tableau 27, entrée 4). Les diastéréosélectivités obtenues s'avèrent très intéressantes et présentent leur maximum dans le cas d'une chaîne latérale *i*-Pr contenue dans la valine (Tableau 27, entrée 3). Les résultats obtenus semblent confirmer un transfert de chiralité au moment de l'addition du pyrrole sur ces alcènes électrodéficients. Malheureusement, malgré plusieurs tentatives, aucun cliché de diffraction aux rayons-X n'a pu être réalisé à ce jour, permettant de déterminer la stéréochimie des pyrroloamides majoritaires à l'issue de cette réaction d'alkylation.



Entrée	R	Rdt. (%)	r.d.	Produit
1	<i>i</i> -Bu (60)	62	3:1	61
2	Bn (62)	62	3,5:1	65
3	<i>i</i> -Pr (63)	64	4:1	66
4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ (64)	67	3,5:1	67

Tableau 27 : Synthèses de pyrroloamides trifluorométhylés portant un carbone quaternaire.

IV.2. Diastéréosélectivité dans le cas des acrylamides cycliques

Comme nous l'avons vu précédemment, aucune diastéréosélectivité importante n'a été observée, au cours de la réaction de Friedel-Crafts, en utilisant des acrylamides α ou β -substitués.

Nous avons donc voulu étudier le cas où la conformation de l'acrylamide est figée par son inclusion dans une structure cyclique. Notre choix s'est porté sur les structures de type γ et δ -lactames α,β -insaturés (Figure 22).



Figure 22 : Structure des lactames insaturés.

IV.2.1. Synthèse de lactames insaturés par métathèse cyclisante

Afin d'étendre notre étude de la diastéréosélectivité de la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts dans le cas d'acrylamides inclus dans des structures cycliques, nous avons envisagé la synthèse de lactames chiraux dérivés d'acides aminés par une réaction de métathèse cyclisante à partir de *N*-allyl-*N*-acrylamido amino esters. Ces derniers sont rapidement obtenus à partir des aminoesters commerciaux par *N*-alkylation dans les conditions décrites par Arora permettant d'obtenir les acrylamides **68-74** (Schéma 66).¹¹⁸

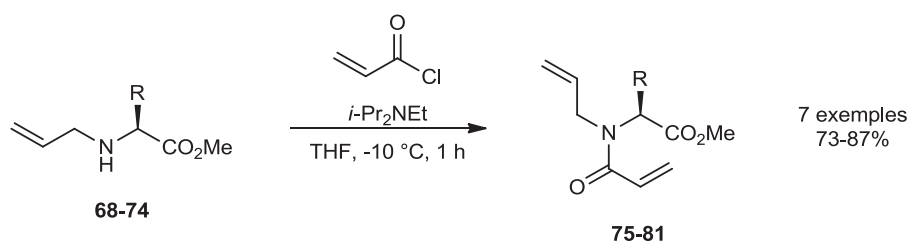


Schéma 66

La métathèse d'oléfines est un outil puissant en synthèse organique dont les pionniers, Chauvin, Schrock et Grubbs furent récompensés pour leur contribution par le prix Nobel en 2005¹¹⁹. Depuis sa découverte dans les années 1950, la métathèse est devenue l'une des plus importantes méthodes permettant la création de doubles liaisons C-C. Cette réaction, catalysée par les carbènes de métaux de transition, peut être considérée comme une réaction d'échange statistique de fragments vinyliques issus de différents alcènes via l'intermédiaire de métallacyclobutanes (Schéma 67).

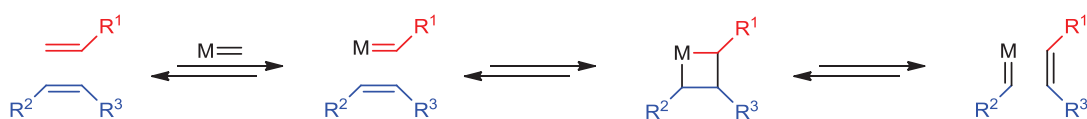


Schéma 67 : Principe de la métathèse des oléfines.

La réaction de métathèse cyclisante suit le cycle catalytique proposé par Chauvin.¹²⁰ Il s'agit d'un enchaînement de cycloadditions et cycloréversions [2+2] entre les différentes oléfines partenaires et le carbène de ruthénium. Depuis, un grand nombre d'études,

¹¹⁸ Tošovská, P.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1588-1591.

¹¹⁹ <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/>

¹²⁰ Hérison, J. -L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

théoriques¹²¹ et expérimentales, ont permis de mieux cerner les différences de réactivité entre les complexes et notamment l'influence des phosphines sur l'étape d'initiation.¹²² En effet, il a été montré que l'espèce catalytique active est un intermédiaire possédant 14 électrons, obtenu après élimination d'une phosphine (Schéma 68).¹²³ Dans le cas de la métathèse cyclisante, d'autres facteurs peuvent influencer la réaction comme la nature et la taille du cycle à former ou encore la présence de substituants sur certaines positions.¹²⁴ En raison du large champ d'application de cette réaction, celle-ci est très largement utilisée en synthèse totale.¹²⁵ La métathèse cyclisante est même l'une des méthodes les plus utilisées pour former des hétérocycles et des macrocycles.¹²⁶

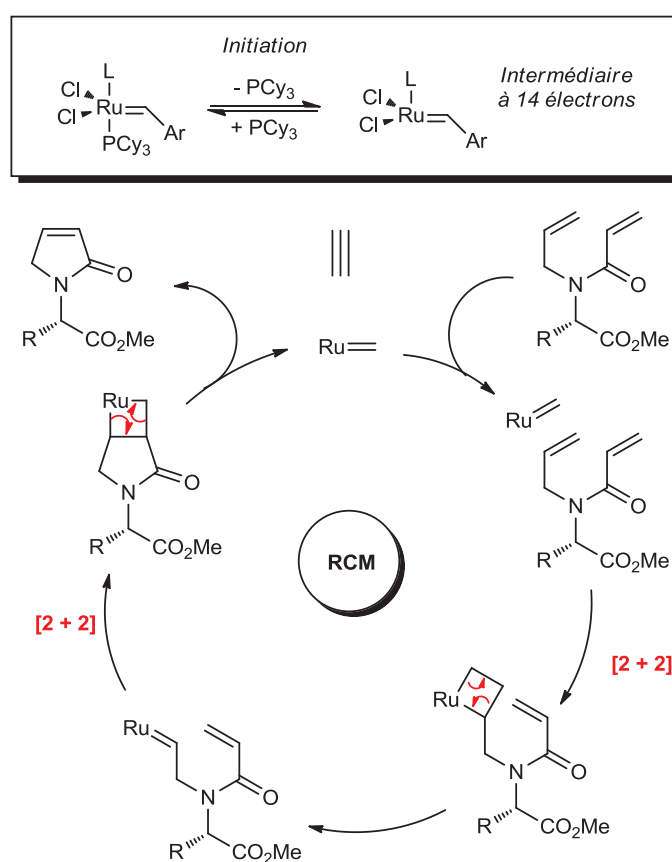


Schéma 68 : Mécanisme de Chauvin concernant la synthèse de lactames insaturés.

¹²¹ a) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352-13353. b) Occhipinti, G.; Bjorsvik, H. R.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6952-6964. c) Benitez, D.; Goddard, III W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12218-12219.

¹²² Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Banco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375.

¹²³ Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.

¹²⁴ a) Ghosh, S.; Ghosh, S.; Sarkar, N. *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 223-235. b) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816.

¹²⁵ a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. b) Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & co. KGaA. Weinheim, Germany. **2010**.

¹²⁶ a) Dieters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238. b) van Otterlo, W. A. L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743-3782.

Nous avons alors réalisé un premier test de métathèse cyclisante en utilisant le dérivé de la méthionine **78**. Nous avons décidé d'utiliser le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération en raison de sa grande efficacité dans les réactions de métathèse cyclisante, y compris dans le cas d'oléfines électrodéficientes. Après 16 h de réaction et en utilisant une charge catalytique de 2,5 % mol, nous avons pu obtenir le lactame **82** avec un rendement très modeste de 30% (Schéma 69).

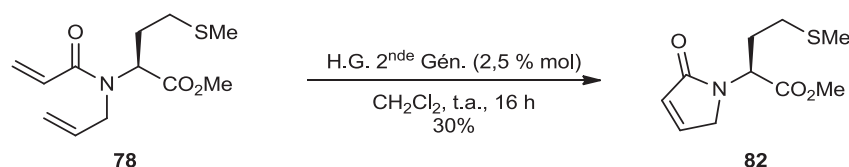
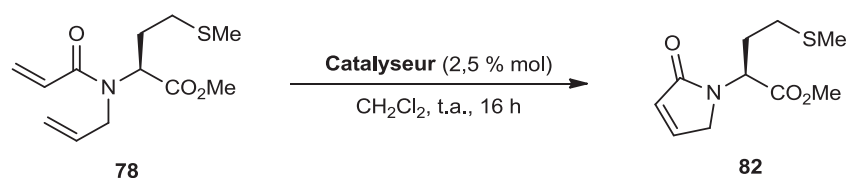


Schéma 69

Il nous est apparu nécessaire d'optimiser nos conditions réactionnelles. Nous avons donc, dans un premier temps réalisé un rapide criblage des catalyseurs à base de ruthénium à notre disposition. Nous avons utilisé la même quantité de catalyseur que précédemment et nous avons mesuré les taux de conversion de ces réactions, par spectrométrie RMN ¹H, après 16 h.

Ainsi nous avons pu mettre en évidence que les catalyseurs de type Grubbs de 1^{ère} génération, le catalyseur **C1** et son analogue **C2**, ont présenté des taux de conversions relativement faibles (Tableau 28, entrées 1-2). Le catalyseur de Grubbs de 2nde génération, dont une des phosphines est remplacée par un carbène *N*-hétérocyclique, a présenté un taux de conversion légèrement supérieur (Tableau 28, entrée 3). La présence d'un groupement *iso*-propoxybenzylidène sur le carbène de ruthénium, rencontrés dans les types Hoveyda-Grubbs, a entraîné une augmentation de ce taux de conversion, allant de 27% dans le cas d'une 1^{ère} génération (**C4**) jusqu'à 30% Pour une 2nde génération (**C5**) (Tableau 28, entrées 4-5). Les autres catalyseurs testés n'ont pas montré de réactivité particulière dans cette réaction, à part une très faible conversion dans le cas du catalyseur **C8** portant des ligands pyridines (Tableau 28, entrées 6-8).

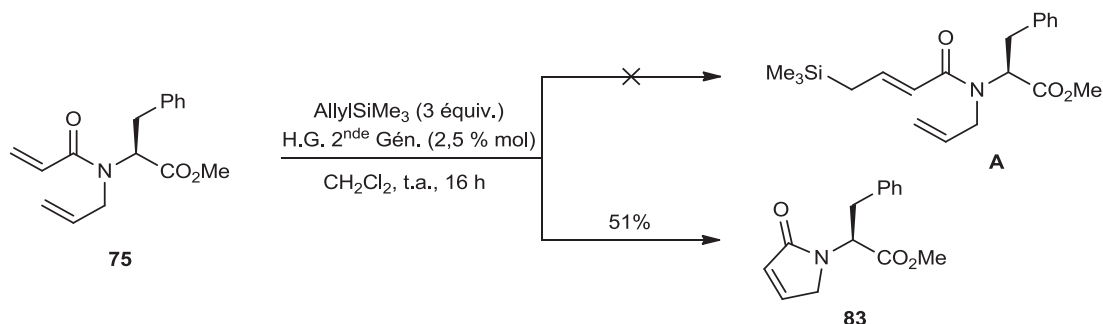


Entrée	Catalyseur	Conversion (%)
1	C1 , G. 1 ^{ère} Gén.	15
2	C2	9
3	C3 , G. 2 ^{nde} Gén.	17
4	C4 , H.G. 1 ^{ère} Gén.	27
5	C5 , H.G. 2 ^{nde} Gén.	30
6	C6	1
7	C7	0
8	C8	6

Tableau 28 : Criblage de catalyseurs.

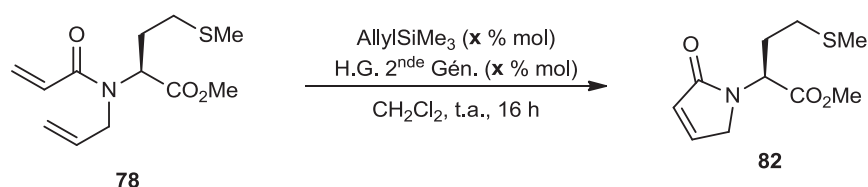
Après ce criblage de catalyseurs, il est apparu que celui de Hoveyda-Grubbs de 2^{nde} génération présente les meilleurs taux de conversion dans cette réaction. Cependant, le rendement obtenu demeure trop faible pour permettre d'envisager la métathèse cyclisante comme une voie d'accès intéressante à ces lactames insaturés. C'est en réalisant les travaux liés au second chapitre de ce manuscrit de thèse, qu'une amélioration substantielle a été trouvée. En effet, nous souhaitions réaliser la synthèse de l'oléfine **A** à partir de l'acrylamide **75** par une réaction de métathèse croisée des oléfines en utilisant l'allyltriméthylsilane comme partenaire. De cette réaction, le produit désiré **A** n'a pas été obtenu. Cependant, nous avons été

très surpris d'obtenir le produit cyclisé **83** avec un rendement de 51%, supérieur à ceux trouvés précédemment (Schéma 70).



C'est basé sur ce résultat que nous avons envisagé l'utilisation d'allyltriméthylsilane comme activateur de métathèse cyclisante. Afin de confirmer notre hypothèse selon laquelle l'ajout d'allyltriméthylsilane augmente de façon très nette les conversions dans cette réaction, nous avons étudié le cas de la métathèse cyclisante de l'acrylamide **78** dérivé de la méthionine, en utilisant le catalyseur Hoveyda-Grubbs de 2nde génération. Nous nous sommes intéressés aux taux de conversion en utilisant différentes charges catalytiques ainsi que la présence ou non de notre activateur, en différentes proportions.

Nous avons ainsi remarqué que cette réaction produit de meilleures conversions en utilisant des quantités importantes de catalyseur, allant jusqu'à 91% avec 10 % mol de catalyseur (Tableau 29, entrée 6). Nous avons également remarqué que l'allyltriméthylsilane possède effectivement un effet bénéfique sur les taux de conversions observés et surtout à faible charge catalytique (Tableau 29, entrées 1-2). De plus sa présence en excès ne semble pas provoquer d'importantes variations de ces taux (Tableau 29, entrée 3). Finalement, le meilleur compromis entre le taux de conversion et la quantité de catalyseur est obtenu en utilisant 5 % mol de catalyseur et 5 % mol d'allyltriméthylsilane (Tableau 29, entrée 5).



Entrée	H.G.2 nd Gén. (% mol)	AllylSiMe ₃ (% mol)	Conv. (%)
1	2,5	/	30
2	2,5	2,5	50
3	2,5	100	52
4	5	/	63
5	5	5	83
6	10	/	91
7	10	10	94

Tableau 29 : Réaction optimisée par l'ajout d'allyltriméthylsilane.

Comme ultime exemple du rôle de l'allyltriméthylsilane dans l'activation de métathèse cyclisante, nous avons envisagé le cas où cette réaction est réalisée à -10 °C. Dans ces conditions, les conditions classiques ne fournissent qu'un faible pourcentage (< 5%) de produit attendu après 4 heures de réaction. Lors de l'ajout d'allyltriméthylsilane, le rendement isolé en lactame **82** est de 39% en utilisant la même quantité de catalyseur (Schéma 71). Les origines de cette activation (formation d'un nouveau complexe¹²⁷, métathèse relai¹²⁸) sont actuellement en cours d'étude au sein du laboratoire.

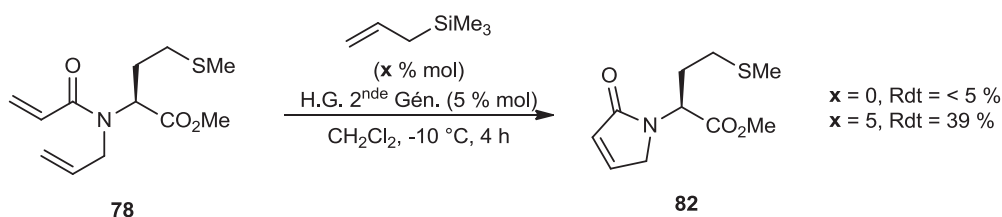
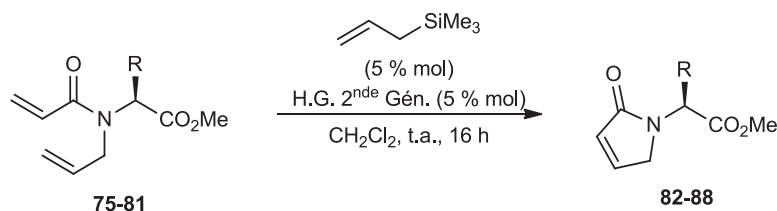


Schéma 71 : Métathèse cyclisante à 0 °C.

¹²⁷ Pour des détails sur l'affinité ruthénium-silicium dans les complexes organométalliques, voir: a) Haszeldine, R. N.; Malkin, L. S.; Parish, R. V. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 323-332. b) Powała, B.; Kubicki, M.; Spólnik, G.; Danikiewicz, W. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 752, 109-114. c) Marciniak, B.; Rzejak, L.; Gulinski, J.; Foltynowicz, Z.; Urbaniak, W. *J. Mol. Catal.* **1988**, 46, 329-340.

¹²⁸ Wallace, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912-1915.

En vue d'obtenir une grande variété de lactames insaturés, nous avons utilisé ces conditions, initiales et optimisées, sur les différents acrylamides **75-81**. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 30 ci-dessous. Nous avons ainsi obtenu un nombre intéressant de γ -lactames α,β -insaturés avec de bons rendements.



Entrée	R	Rdt. (%) sans AllylSiMe ₃	Rdt. (%) avec AllylSiMe ₃	Produit
1	Bn (75)	50	76	83
2	<i>i</i> -Pr (76)	44	75	84
3	<i>i</i> -Bu (77)	49	75	85
4	CH ₂ CH ₂ SMe (78)	60	81	82
5	CH ₂ OTBDPS (79)	51	76	86
6	CH ₂ -(3-indolyle) (81)	39	71	87
7	CH ₂ CO ₂ Me (81)	42	67	88

Tableau 30 : Synthèse de γ -lactames insaturés.

Concernant le mécanisme de cette réaction, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Dans le cas classique, la cycloaddition [2+2] conduit aux ruthénacyclobutanes **A** et **B**. Pour l'intermédiaire **B**, nous pouvons supposer la présence d'un chélate à six chaînons entre le ruthénium et le carbonyle de la fonction amide. Ce métallacyclobutane ainsi complexé n'induit qu'un faible taux de cycloréversion conduisant au carbène actif **C**. Concernant le rôle bénéfique de l'allyltriméthylsilane, nous supposons que la première étape est la formation d'un nouveau carbène de ruthénium. En effet, les composés de type allylsilanes permettent des

réactions d'échanges de carbènes extrêmement rapides.¹²⁹ Ce nouveau carbène ainsi que notre substrat induisent une cycloaddition [2+2] conduisant aux ruthénacyclobutanes **A'** et **B'**. La cycloréversion de l'intermédiaire **A'** conduit au carbène **C** intermédiaire clé dans l'obtention des lactames insaturés. Ce métallacyclobutane n'est pas complexé par le carbonyle de l'amide en raison de sa substitution par le groupement silylé. La cycloréversion de l'intermédiaire **B'** peut conduire au composé **D**, cependant ce produit n'a pas été observé au cours de la réaction. Ces observations semblent indiquer que seul le ruthénacyclobutane **A'** est formé au cours du processus réactionnel (Schéma 72).

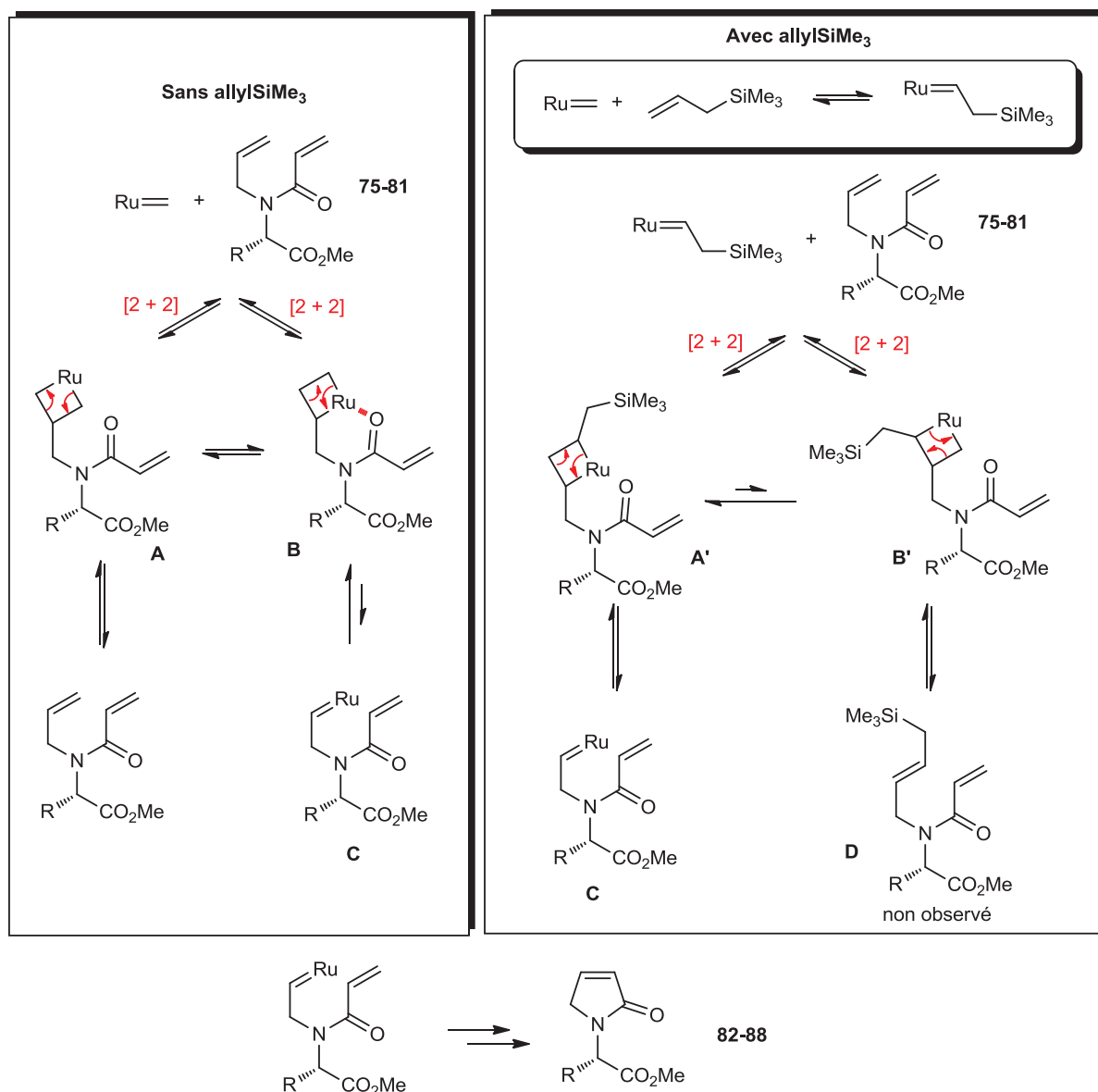


Schéma 72 : Mécanisme proposé pour la synthèse de lactames insaturés.

¹²⁹ Adam, J. -M.; de Fays, L.; Laguerre, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7325-7344. Et référence 127c

Cette méthodologie a également été appliquée à un système plus complexe, comportant deux résidus d'acides aminés **89**. Après 16 heures de réaction, le lactame **90** a pu être isolé avec un bon rendement de 66% (Schéma 73).

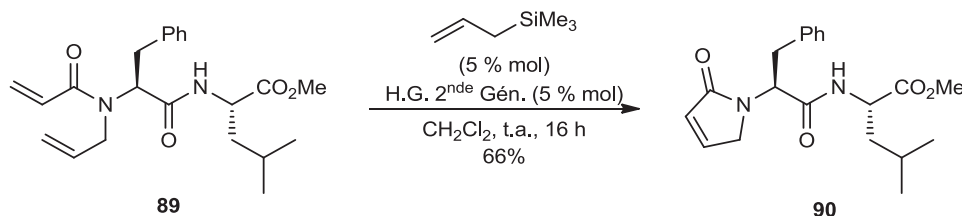


Schéma 73

Le cas des acrylamides inclus dans des structures cycliques à six centres a également été envisagé. La même méthodologie a donc été appliquée à la synthèse de δ -lactames.

Dans ce cas-ci, les *N*-homoallylamino esters **91** et **92** ont été synthétisés par la méthode décrite par Katritzky.¹³⁰ Les acrylamides correspondants **93** et **94** ont ensuite été rapidement obtenus par traitement au chlorure d'acryloyle. L'application de notre méthodologie de métathèse cyclisante utilisant l'allyltriméthylsilane a permis d'obtenir les δ -lactames **95** et **96** avec de bons rendements, respectivement de 71% et 79% (Schéma 74).

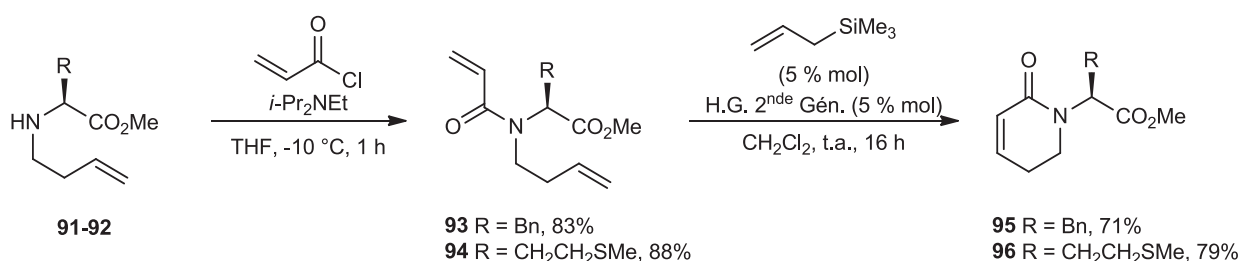


Schéma 74 : Synthèse de δ -lactames insaturés.

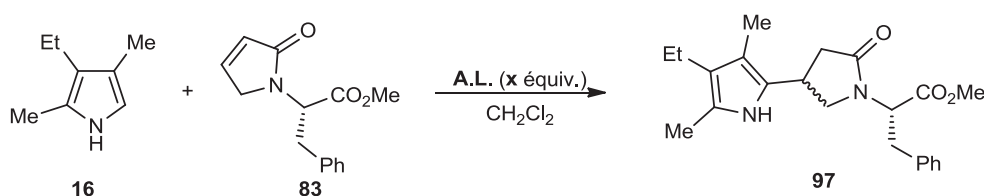
Par cette méthodologie de métathèse cyclisante, nous avons pu obtenir différents lactames chiraux dérivés d'acides aminés. Ces acrylamides inclus dans des structures cycliques seront utilisés pour réaliser des alkylations de pyrroles dont nous étudierons l'aspect diastéréosélectif de l'addition 1,4.

¹³⁰ Katritzky, A. R.; Kirichenko, N.; Rogovoy, B. V.; He, H. -Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9088-9092.

IV.2.2. Alkylation de Friedel-Crafts utilisant les γ -lactames insaturés

Après avoir synthétisé les acrylamides inclus dans des structures cycliques à cinq chaînons, nous avons étudié leur comportement dans la réaction d'alkylation de pyrroles de type Friedel-Crafts. Les essais préliminaires ont mis en évidence que l'utilisation de pyrrole peu nucléophile ne permet pas d'obtenir les produits désirés.

Nous avons donc décidé d'étudier la réactivité des γ -lactames vis-à-vis du 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole **16**. Afin de déterminer les conditions optimales pour cette réaction, nous avons réalisé un rapide criblage d'acides de Lewis en utilisant l'acrylamide cyclique dérivé de la phénylalanine **83**. Nous avons observé qu'une fois de plus, seul AlCl_3 a permis d'obtenir le pyrroloamide **97**. L'emploi d'une quantité stœchiométrique d' AlCl_3 a ainsi conduit au produit d'addition avec un rendement de 85% en 3 heures de réaction (Tableau 31, entrée 1), tandis qu'une quantité catalytique a présenté un faible taux de conversion après un temps beaucoup plus long (Tableau 31, entrée 2). TESOTf et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'ont pas fourni la moindre trace du composé attendu (Tableau 31, entrées 4-5). La diastéréosélectivité observée dans le cas d' AlCl_3 s'est révélée très prometteuse en présentant un rapport de 4,5:1. Nous avons également tenté de réaliser cette réaction à basse température dans l'optique d'augmenter ce rapport diastéréoisomérique, cependant, dans ces conditions, aucune réactivité n'a été observée (Tableau 31, entrée 3).

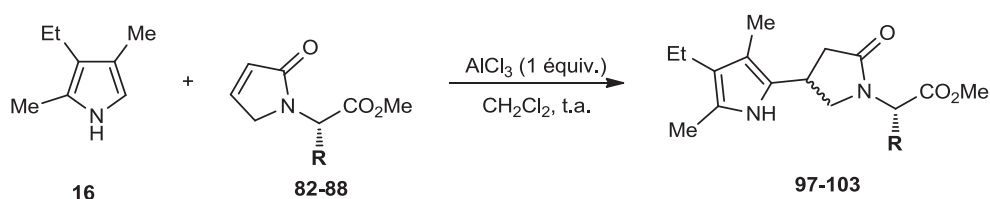


Entrée	A.L.	Quantité d'A.L.	T (°C)	t	Rdt. (%)	r.d.
1	AlCl_3	1 équiv.	20	3 h	85	4,5:1
2	AlCl_3	10 % mol	20	24 h	33	4:1
3	AlCl_3	1 équiv.	-78	10 h	/	/
4	TESOTf	1 équiv.	20	24 h	/	/
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1 équiv.	20	16 h	/	/

Tableau 31 : Criblage d'acides de Lewis dans le cas d'acrylamides cycliques.

Nous avons ensuite voulu connaître l'influence de la nature de la chaîne latérale de ces dérivés d'acides aminés sur la diastéréosélectivité observée après l'addition du pyrrole. Les différents acrylamides cycliques ont donc été mis en réaction avec le kryptopyrrole **16** en présence d'une quantité stœchiométrique d' AlCl_3 .

Les résultats concernant cette étude sont détaillés dans le Tableau 32 ci-dessous. Toutes les réactions réalisées ont présenté de bons rendements allant de 57%, dans le cas du dérivé *O*-protégé de la sérine **101** (Tableau 32, entrée 5), à 85% pour le dérivé de phénylalanine **97** (Tableau 32, entrée 1). Les temps nécessaires à une réaction totale sont en moyenne de 3 heures, excepté pour la sérine (24 h, Tableau 32, entrée 5) et le dérivé de tryptophane **102** (16 h, Tableau 32, entrée 6). Les rapports diastéréoisomériques relevés dans les produits obtenus sont bons, mettant en avant la pertinence des structures choisies. Nous avons observé de bonnes valeurs de diastéréosélectivités de 3,5:1, 4,5:1 et 5,5:1, respectivement pour les dérivés d'acide aspartique **103**, de phénylalanine et de tryptophane (Tableau 32, entrées 1, 6 et 7). Ces mêmes rapports se sont révélés très bons concernant les dérivés de valine **98** (>16:1, Tableau 32, entrée 2), de leucine **99** (>8:1, Tableau 32, entrée 3), de sérine (>8:1, Tableau 32, entrée 5) et de méthionine **100** (16:1, Tableau 32, entrée 4). Après analyse complète de ces résultats, nous avons remarqué que les valeurs de diastéréosélectivités mesurées, dans cette réaction de Friedel-Crafts, se sont avérées moins élevées dans le cas où la chaîne latérale du résidu d'acide aminé présente une géométrie plane, comme les cycles aromatiques ou les esters. En revanche, purement pour des raisons stériques, lorsque d'autres groupements sont utilisés, de bons rapports diastéréoisomériques ont été obtenus.



Entrée	R (lactame)	<i>t</i>	Rdt. (%)	r.d.	Produit
1	Bn (83)	3 h	85	4,5:1	97
2	<i>i</i> -Pr (84)	1 h	68	> 16:1	98

3	<i>i</i> -Bu (85)	3 h	61	> 8:1		99
4	CH ₂ CH ₂ SMe (82)	3 h	65	16:1		100
5	CH ₂ OTBDPS (86)	24 h	57	> 8:1		101
6	CH ₂ (3-indolyl) (87)	16 h	63	5,5:1		102
7	CH ₂ CO ₂ Me (88)	4 h	65	3,5:1		103

Tableau 32 : Synthèses de pyrroloamides contenant une structure cyclique à cinq chaînons.

Nous avons également réalisé cette alkylation de pyrrole avec le lactame α,β -insaturé dipeptidique **90**, fournissant le pyrrolamide **104** avec un rendement de 72% en 3 heures de réaction. Un très bon rapport diastéréoisomérique supérieur à 8:1 a été obtenu (Schéma 75).

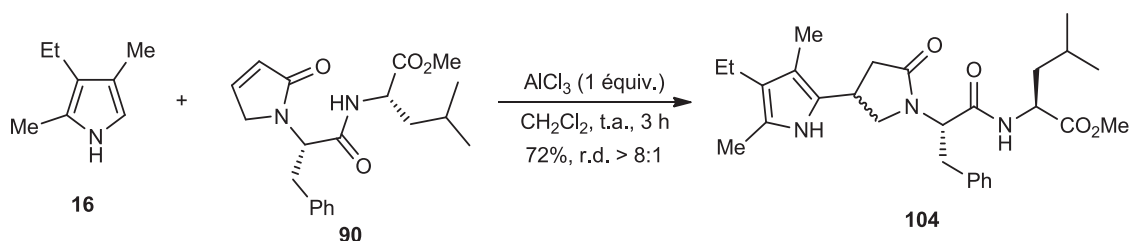


Schéma 75

Les bonnes diastéréosélectivités observées peuvent être expliquées par une conformation spatiale préférentielle de ces structures cycliques à 5 chaînons.

Les effets électroniques résultants de cette disposition peuvent empêcher la possibilité de rotation autour de cet axe N-C entraînant une stéréodiscrimination d'une des deux faces de l'accepteur par l'encombrement stérique de la chaîne latérale du résidu aminoester, plus élevé

dans le cas d'une géométrie tétragonale que dans le cas où une certaine planéité est présente (Figure 23).

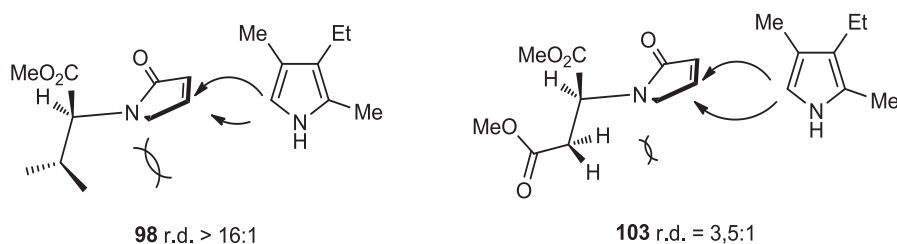


Figure 23 : Origine possible de la diastéréodiscrimination dans la réaction d'alkylation.

Dans le cas du dérivé de méthionine, nous pouvons également envisager une interaction supplémentaire. En effet, la présence de l'atome de soufre sur la chaîne latérale de l'amino ester peut entraîner une coordination entre l'aluminium et le soufre réduisant la flexibilité de cette chaîne latérale et augmentant le phénomène diastéréodiscriminant (Figure 24). Ces interactions entre le soufre et l'aluminium sont bien connues et sont notamment utilisées pour développer de nouveaux agents de vectorisation de molécules bioactives.¹³¹

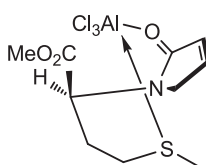


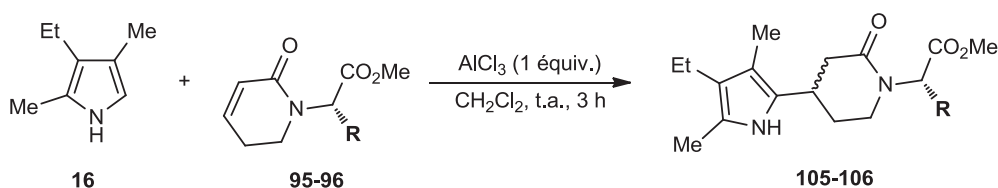
Figure 24 : Complexation soufre-aluminium dans le cas de l'acrylamide dérivé de la méthionine.

IV.2.3. Alkylation de Friedel-Crafts utilisant les δ -lactames insaturés

Afin de déterminer si les acrylamides inclus dans des structures cycliques à 6 chaînons présentent la même réactivité que les γ -lactames, nous avons utilisé les deux δ -lactames, synthétisés par notre méthodologie de métathèse cyclisante, comme partenaire de la réaction de Friedel-Crafts avec le 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole.

¹³¹ a) Tewari, B. B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 705-707. b) Hisatoku, T. *Permachem asia ltd JP 56-122345 A 55-26122* **1980**.

Nos conditions expérimentales ont permis, en 3 heures, d'obtenir les deux produits issus de l'alkylation, avec de bons rendements. Le pyrroloamide dérivé de la phénylalanine **105** a été isolé avec un excès diastéréoisomérique de 3:1, relativement proche de celui observé dans le cas de son analogue à 5 chaînons (Tableau 33, entrée 1). Dans le cas du dérivé de la méthionine **106**, nous avons cependant remarqué une chute significative de la diastéréosélectivité par rapport à la structure à cinq chaînons, abaissée à 4:1 (Tableau 33, entrée 2).



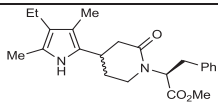
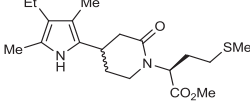
Entrée	R (δ -lactame)	Rdt. (%)	r.d.	Produit
1	Bn (95)	60	3:1	 105
2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ (96)	81	4:1	 106

Tableau 33 : Synthèses de pyrroloamides contenant une structure cyclique à six chaînons.

Les acrylamides inclus dans des structures cycliques à six centres ont montré des diastéréosélectivités moins importantes que dans le cas de cycles à cinq centres et ce même dans le cas d'un dérivé de la méthionine. Dans ce cas, la chélation supplémentaire de l'aluminium par le soufre se trouve perturbée du fait de la grande taille de cycle du chélate. La faible diastéréosélectivité peut être également expliquée par les phénomènes d'interconversion entre les conformations demi-chaise et demi-chaise inversée, géométries majoritaires, connues dans les structures de type dihydropyridin-2-ones (Schéma 76).

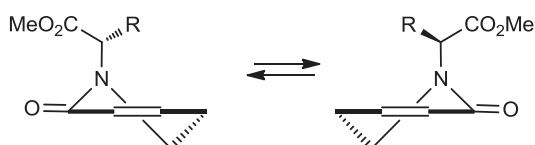


Schéma 76 : Origine possible de la faible sélectivité dans le cas des δ -lactames insaturés.

V. Etude de la structuration du pyrroloamide tripeptidique 43b

Nous avons souhaité étudier le comportement de ces pyrroloamides en solution. En effet, certaines structures dérivées de peptides peuvent adopter une conformation spatiale définie en solution, on parle alors de structure secondaire. Ces structures secondaires sont généralement stabilisées par des interactions inter ou intramoléculaires de type liaisons-H, interactions hydrophobes, interactions de Van der Waals mais on retrouve également des structures s'organisant autour d'une espèce centrale métallique ou ionique. On retrouve ainsi un grand nombre de morphologie associées à ces édifices macromoléculaires parmi lesquelles les structures de type feuillets ou les structures en hélices (Figure 25).¹³²

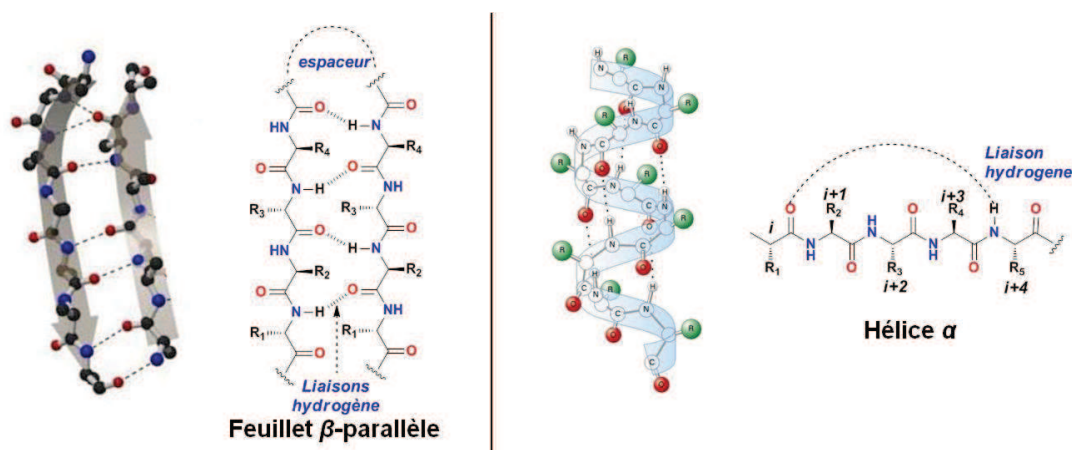


Figure 25 : Exemples de structures secondaires.

Dans les pyrroloamides synthétisés, et notamment dans le cas du composé **43b** portant deux chaînes peptidiques constituées de trois résidus, des phénomènes de structuration peuvent intervenir. Nous pouvons envisager le cas où des liaisons-H s'établissent au sein d'une même chaîne ou entre les deux chaînes, le pyrrole pouvant alors être considéré comme un espaceur (Figure 26).

¹³² a) Otzen, D. *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics* **2011**, 1814, 562-591. b) Dill, K. A.; Ozkan, S. B.; Shell, M. S.; Weikl, T. R. *Annu. Rev. Biophys.* **2008**, 37, 289-316. c) Dill, K. A.; MacCallum, J. L. *Science* **2012**, 338, 1042-1046. Voir aussi: d) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173-180. e) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893-4011. f) Hecht, S.; Huc, Y. *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007**.

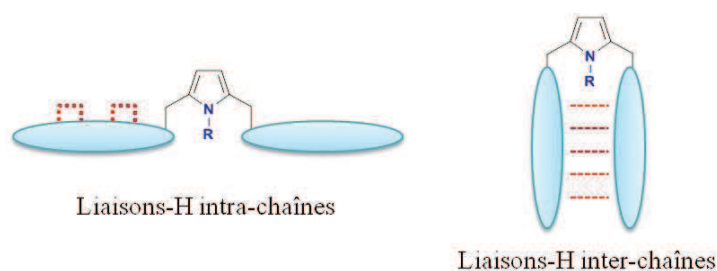


Figure 26 : Structures secondaires possibles dans le cas du pyrrolamide **43b**.

Nous avons alors cherché à déterminer si un de ces phénomènes pouvait être observé dans le cas du pyrroloamide **43b**. Pour cela, la RMN est un outil puissant permettant d'apporter des éléments capables d'élucider les structures secondaires. Récompensé en 2002 par le prix Nobel, Kurt Wüthrich fut l'un des pionniers de son utilisation pour déterminer la structure tridimensionnelle de protéines.¹³³

En effet, l'analyse des déplacements chimiques ainsi que des constantes de couplage des protons amides donne accès à des informations comme la présence de liaisons-H ou leur force. L'étude complète de la structuration du pyrroloamide **43b** est actuellement en cours, néanmoins nous allons exposer les premiers éléments en notre possession.

Etude de la structuration du pyrroloamide **43b**

L'étude structurale du pyrroloamide **43b** a nécessité, dans un premier temps, d'attribuer chaque signal du spectre RMN ^1H à chaque élément de notre structure afin de différencier les résidus d'acides aminés. Dans un souci de clarté, chaque acide aminé sera identifié à l'aide de son code à une lettre (F pour phénylalanine et L pour leucine) ainsi qu'un chiffre attribué de façon arbitraire comme illustré dans la Figure 27 ci-dessous.

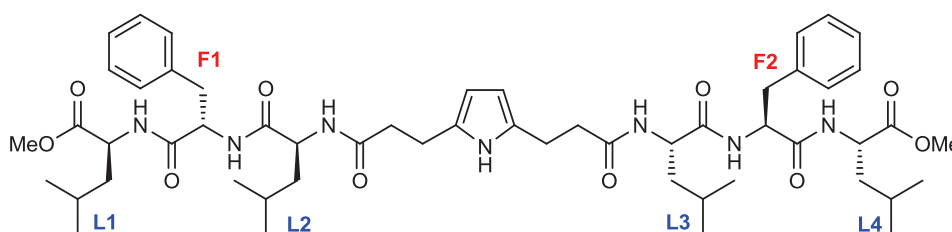


Figure 27 : Numérotation des acides aminés dans le composé **43b**.

¹³³ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/wuthrich-facts.html

Les spectres RMN sur une solution du composé **43b** à 5mM dans CD₃OH ont été réalisés à 298 K sur un spectromètre 600 MHz. Le spectre RMN ¹H montre notamment une superposition de certains signaux correspondant aux protons amides ainsi que trois signaux correspondant au N-H pyrrolique pouvant être attribués à la coexistence de trois structures en solution avec cependant une des forme très majoritaire (Figure 28).

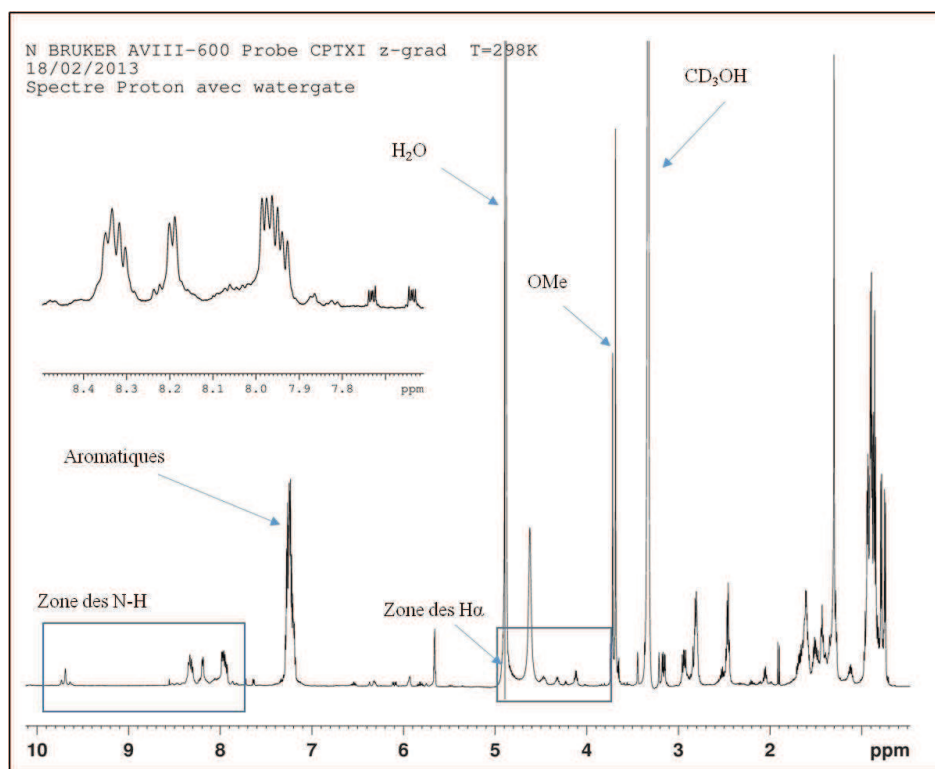


Figure 28 : Spectre RMN ¹H (600 MHz, CD₃OH) du pyrroloamide **43b**.

L'étude structurale du composé **43b** s'est déroulée en deux étapes. La première a consisté à identifier et classer les différents acides aminés via les couplages scalaires de l'expérience TOCSY. En effet, en RMN du proton, les couplages scalaires ne concernent que les protons d'un même résidu, le carbone quaternaire de la liaison peptidique interdisant tout couplage scalaire entre deux résidus adjacents. Cette caractéristique fournit un moyen aisé d'identification des différents systèmes de spins. Ainsi en observant le spectre 2D TOCSY dans la zone des N-H, un signal correspondant à une phénylalanine présentera des couplages avec le proton de la position α ainsi qu'avec les deux protons de la position β . Une leucine présentera des signaux supplémentaires liés aux protons des positions γ et δ . Par cette méthode les différents signaux de la zone des N-H ont pu être attribués aux acides aminés correspondants (Figure 29).

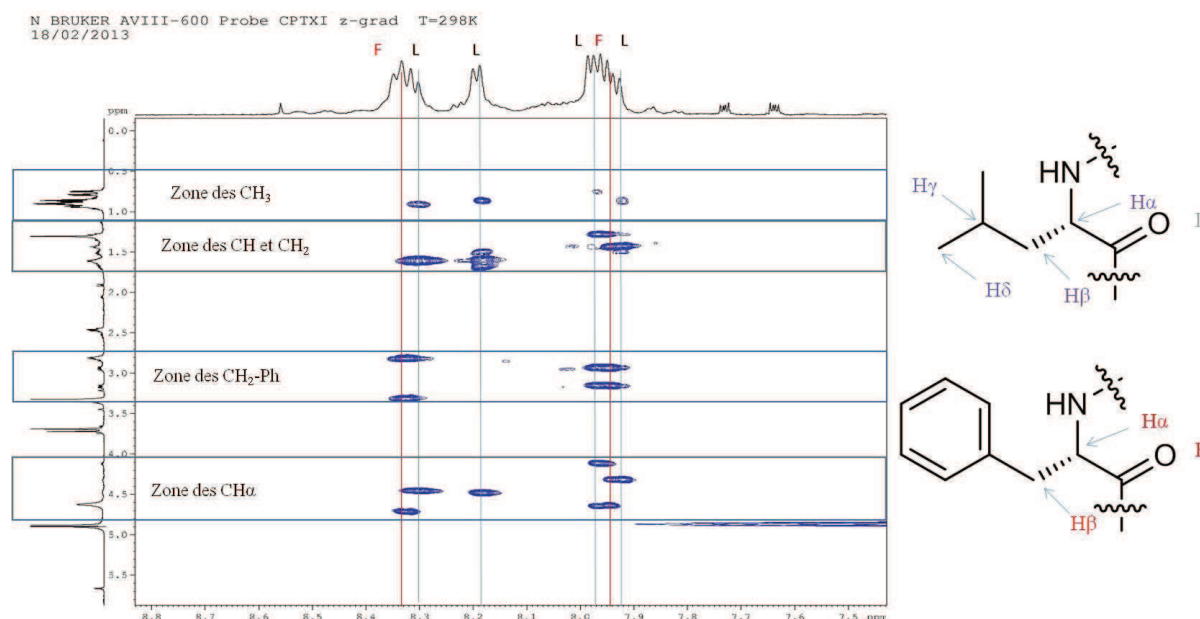


Figure 29 : Agrandissement de la zone des protons amides du spectre RMN ^1H - ^1H TOCSY (600 MHz, CD_3OH) de **43b**.

Grace à la carte 2D TOCSY, les déplacements chimiques des signaux des différents systèmes de spins ont été identifiés mais sans pouvoir les attribuer aux différents résidus. L'étape qui a suivi la détermination de ces systèmes et qui a permis de replacer les acides aminés dans la séquence a consisté à analyser une expérience NOESY mettant en évidence les couplages dipolaires dans l'espace. La superposition des deux spectres 2D nous permet de différencier chacun des acides aminés en prenant en compte la structure du composé étudié (Figure 30). Dans notre cas, on observe des couplages entre les protons amides et leur H_α en TOCSY (flèches bleues) et le H_α de l'acide aminé suivant en NOESY (flèches rouges). Ainsi les leucines des extrémités *N*-terminales ne présenteront pas de couplages en NOESY dans la zone du spectre observée à la différence des leucines *C*-terminales. Nous avons ainsi réalisé l'attribution de chaque proton amide aux acides aminés correspondants.

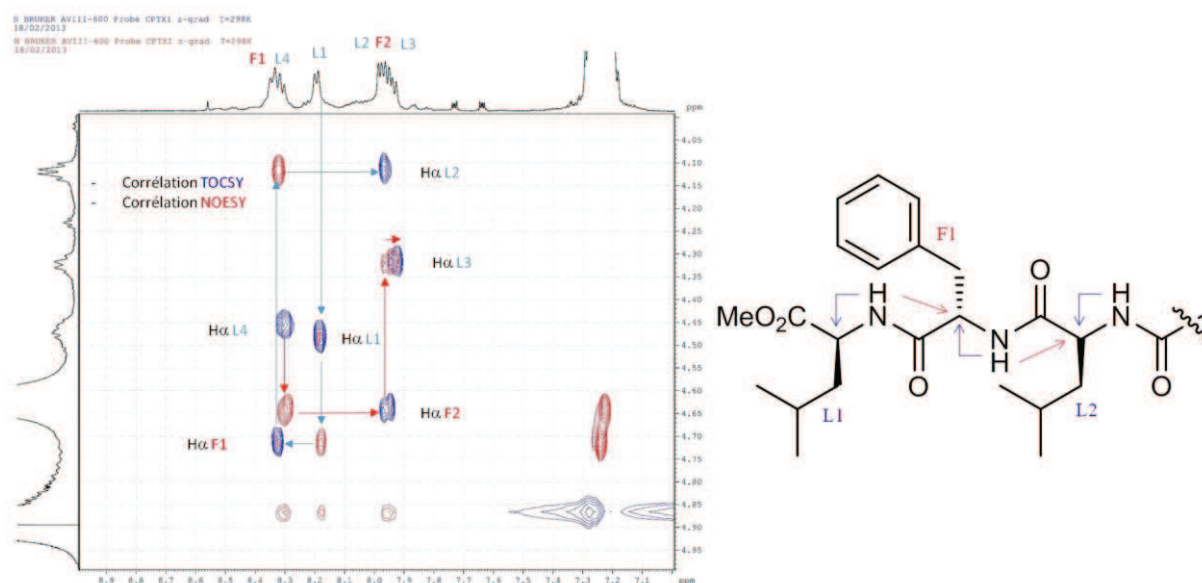


Figure 30 : Superposition des agrandissements des spectres RMN ^1H - ^1H TOCSY et NOESY (600 MHz, CD_3OH) de **43b**.

Nous avons ensuite pu commencer l'étude de la structuration éventuelle du pyrroloamide **43b**. Le seul élément en notre possession est, pour le moment, l'étude de l'influence de la température sur les déplacements chimiques des protons amides. Une variation de la température entraîne une variation des déplacements chimiques des N-H d'amides, ce paramètre est appelé coefficient de température (C.T.) et est calculé comme la différence de déplacement chimique suivant la gamme de température ($\text{C.T.} = \Delta\delta/\Delta T$) exprimée en partie par million (ppm) par Kelvin. Il est communément admis qu'une liaison hydrogène intramoléculaire est mise en évidence lorsque ces coefficients sont supérieurs à une valeur de -6 ppb/K.

Les déplacements chimiques des protons amides du composé **43b** ont donc été mesurés sur une gamme de température allant de 0 °C à 25 °C. Nous remarquons des variations inégales des déplacements chimiques des N-H d'amides. Pour plus de lisibilité, ces variations ont été reportées sous la forme de graphiques dont les pentes nous ont permis d'accéder aux coefficients de températures (Figure 31).

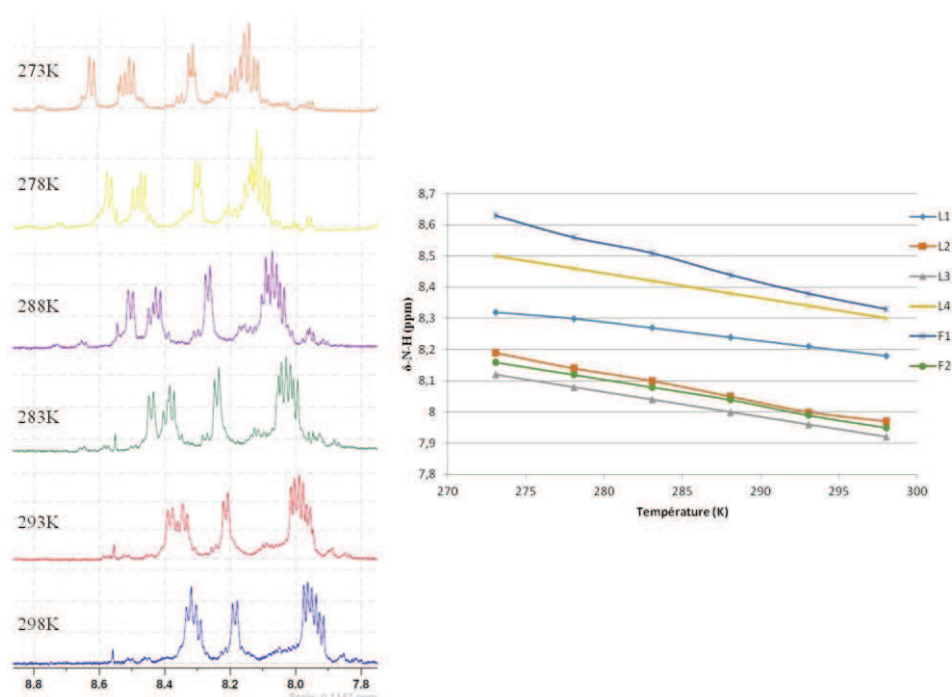


Figure 31 : spectres RMN ^1H (600 MHz, CD_3OH) en fonction de la température.

Les coefficients de température mesurés (Tableau 34) montrent que les N-H des résidus L2, L3, L4, F1 et F2 possèdent des coefficients de température inférieurs à -6 ppb/K, indiquant qu'ils ne sont pas engagés dans des liaisons non-covalentes. En revanche, le proton N-H de la leucine L1 présente un coefficient de -5,6 ppb/K indiquant la présence d'une liaison-H (Tableau 34).

Résidu	L1	L2	L3	L4	F1	F2
T (K)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)
273	8,32	8,19	8,12	8,50	8,63	8,16
278	8,30	8,14	8,08	8,46	8,56	8,12
283	8,27	8,10	8,04	8,42	8,51	8,08
288	8,24	8,05	8,00	8,38	8,44	8,04
293	8,21	8,00	7,96	8,34	8,38	7,99
298	8,18	7,97	7,92	8,30	8,33	7,95
C.T. (ppb/K)	-5,6	-8,8	-8	-8	-12	-8,4

Tableau 34 : Variation des déplacements chimiques des protons d'amides en fonction de la température.

Bien que nous ayons pu mettre en évidence la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, les éléments à notre disposition ne permettent pas de déterminer le type de structure secondaire rencontrée (Schéma 77). Les études complémentaires permettant de connaître le type d'organisation en solution du pyrroloamide **43b** sont actuellement en cours au sein du laboratoire.¹³⁴

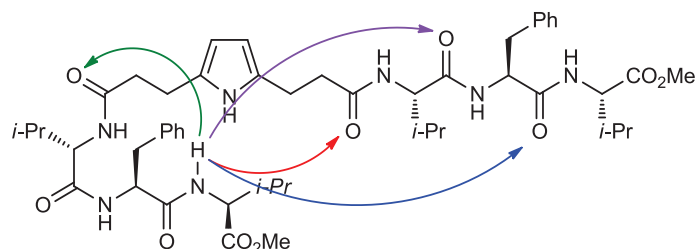


Schéma 77 : Structures secondaires possibles.

IV. Conclusion

Au cours de ce premier chapitre, nous avons développé une nouvelle version de la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts entre des pyrroles non protégés et des acrylamides chiraux très fonctionnalisés dérivés d'acides aminés. Une version simplifiée de cette réaction a permis de mettre en évidence la grande tolérance de cette réaction vis-à-vis d'acrylamides complexes, composés de séquences peptidiques de taille variable pouvant aller jusqu'à quatre résidus d'acide aminés (Figure 32).

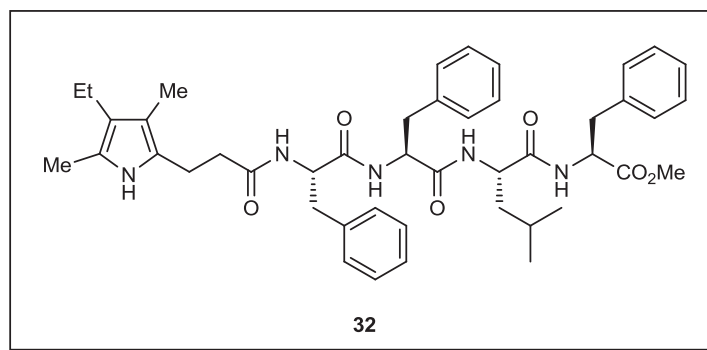


Figure 32

¹³⁴ Pour les différentes techniques permettant l'analyse conformationnelle de biomolécules, voir: a) Salmon, L.; Yang, S.; Al-Hashimi, H.M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2014**, *65*, 293-316. b) Jensen, M. R.; Markwick, P. R. L.; Meier, S.; Griesinger, C.; Zweckstetter, M.; Grzesiek, S.; Bernadó, P.; Blackledge, M. *Structure* **2009**, *17*, 1169-1185. c) Fernandes, C. Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal, Clermont Ferrand **2008**.

Bien que le cas du pyrrole simple se soit avéré plus complexe qu'une simple réaction de Friedel-Crafts, nous avons pu mettre au point des voies d'accès sélectives à chacun des pyrroles, monoalkylé et dialkylé, en utilisant des acides de Lewis simples et peu onéreux. Cette méthodologie a également été étendue au cas de peptidoacrylamides (Schéma 78).

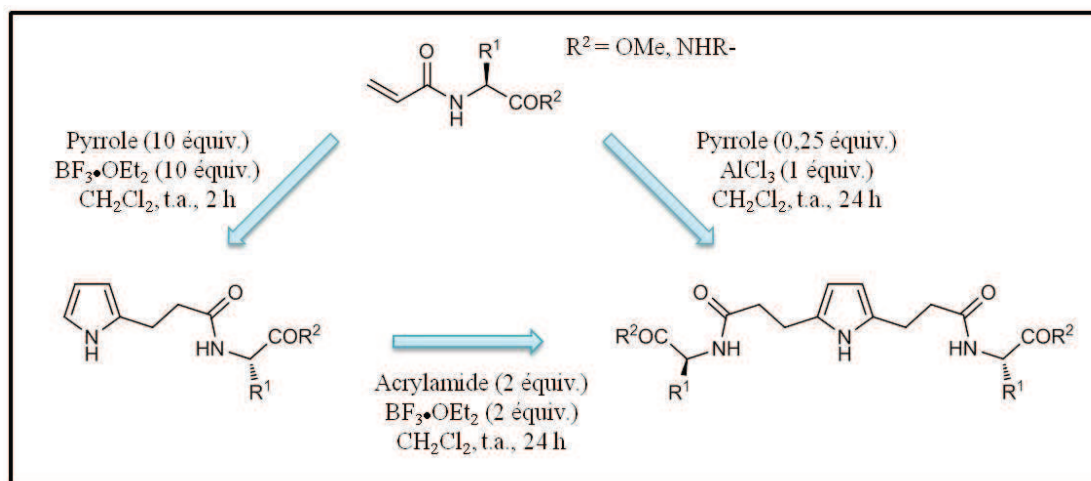


Schéma 78

Parmi ces nouveaux composés peptidiques complexes, l'un d'eux est actuellement analysé de façon approfondie afin de déterminer de façon précise sa capacité d'auto-organisation en solution ainsi que sa structure secondaire ayant été mise en évidence au cours des premières expériences (Figure 33).

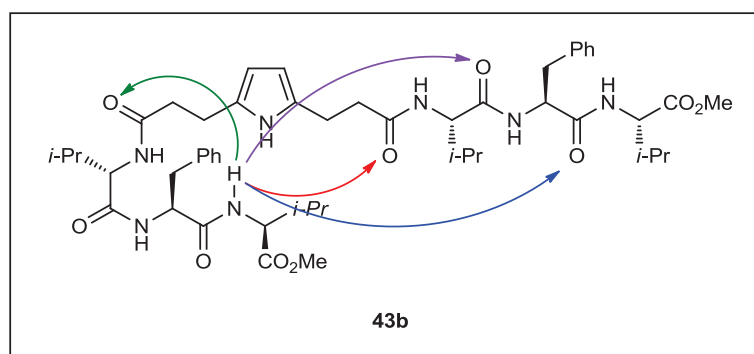


Figure 33

En utilisant des acrylamides substitués, la faisabilité de la réaction est directement liée au caractère π -excédentaire du pyrrole utilisé. Ainsi le plus nucléophile de tous, le kryptopyrrole, a pu être additionné sur l'ensemble des acrylamides étudiés. A l'opposé le

pyrrole simple n'a permis qu'une réaction avec les acrylamides non substitués. Cet équilibre entre l'électrophilie des pyrroles d'une part et la nucléophilie des acrylamides de l'autre peut être représenté sous la forme du graphique ci-dessous (Figure 34).

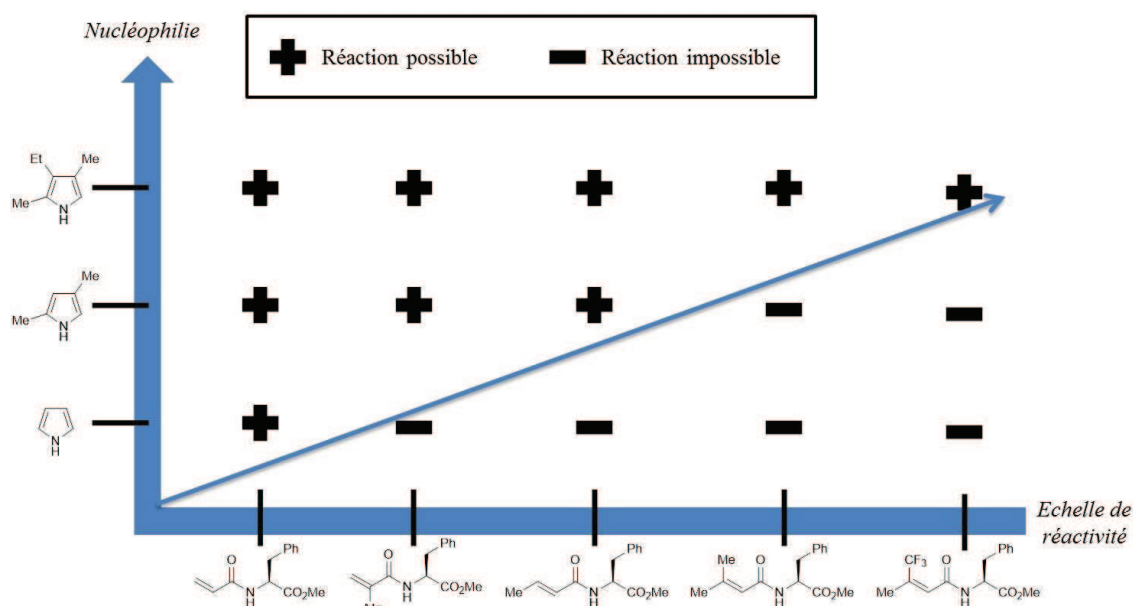


Figure 34

Bien que dans le cas d'acrylamides substitués, les réactions réalisées n'ont pas présenté de diastéréosélectivité, l'utilisation d'acrylamides inclus dans des structures cycliques comme partenaires de la réaction a conduit à une grande variété de pyrroloamides cycliques de façon diastéréosélective. Cette méthodologie, dans laquelle des lactames sont utilisés comme partenaires, est un des rares exemples d'alkylation diastéréosélective de pyrrole (Figure 35).¹³⁵

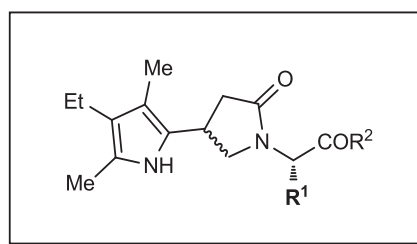


Figure 35

¹³⁵ Gratais, A.; Pannecoucke, X.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2014**, 25, 1555-1560.

CHAPITRE 2

-

***Synthèse et réactivité des composés de type
 γ -silylbut-2-énamides***

CHAPITRE 2 : Synthèse et réactivité des composés de type γ -silylbut-2-énamides

Ce second chapitre est consacré à l'étude de la réactivité en α des dérivés d'acrylamides d'aminoesters que sont les composés chiraux de type γ -silylbut-2-énamides (Figure 36).

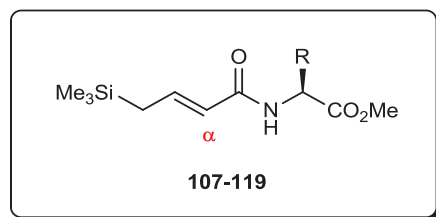


Figure 36 : Structure des allylsilanes chiraux étudiés.

La réactivité singulière du motif allylsilane présent dans ces structures sera mise à profit dans le développement d'une nouvelle méthodologie d'allylation. Cette réaction permettant la création d'une liaison sp^3-sp^3 ainsi que de deux nouveaux centres stéréogènes sera réalisée de façon diastéréosélective (Schéma 79). Nous étudierons le transfert de l'information chirale à partir de nos allylsilanes portant un aminoester. Ce transfert induit par les résidus d'acides aminés sera comparé au cas des inducteurs chiraux classiques couramment rencontrés en synthèse organique. Nous envisagerons également le cas de substrats aminés comme partenaires de la réaction.

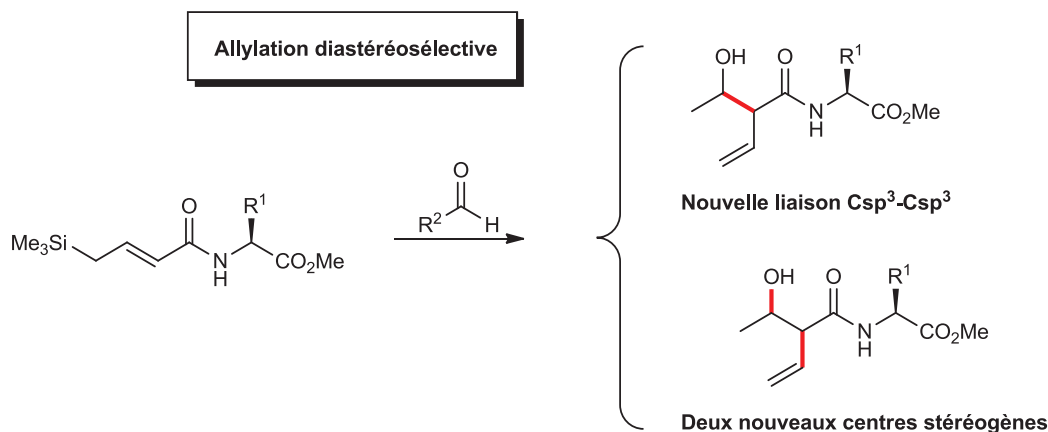


Schéma 79 : Allylation diastéréosélective.

A la suite de cette méthodologie de synthèse de β -hydroxyamides, une autre utilisation de ces synthons chiraux sera illustrée pour obtenir des composés de type α -hydroxyamides β,γ -insaturés. L'étude de leur réactivité en métathèse croisée sera également réalisée et illustrée par la synthèse totale du symbioramide (Schéma 80).

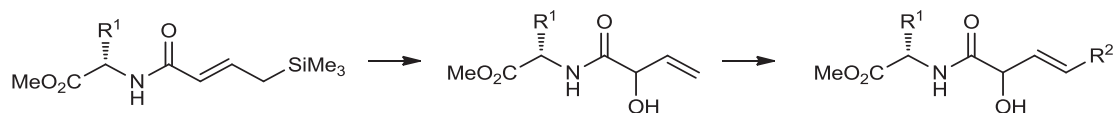


Schéma 80 : Synthèse et fonctionnalisation d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés.

I. Les allylsilanes et la réaction d'allylation

Les allylations énantiosélectives d'aldéhydes ou plus généralement de composés carbonylés sont des procédés très répandus permettant d'obtenir des alcools homoallyliques chiraux, structures d'un grand intérêt en synthèse organique. Dans ces réactions, le transfert d'information chirale est assuré par le mode d'activation, soit du substrat soit du composé de type allyl-métal, par un élément chirale jouant le rôle d'activateur. Nous pouvons distinguer trois cas, le premier est l'activation de l'aldéhyde par un acide de Lewis chirale (**1**), le second est lorsque le métal est activé par une base de Lewis chirale (**2**). Le troisième cas est l'utilisation d'un catalyseur bifonctionnel jouant à la fois le rôle d'acide et de base de Lewis (**3**) activant simultanément l'aldéhyde et l'allylmétal (Schéma 81).¹³⁶

¹³⁶ Pour des revues sur les catalyseurs bifonctionnels, voir: a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117-1127. b) Ma, J. -A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583.

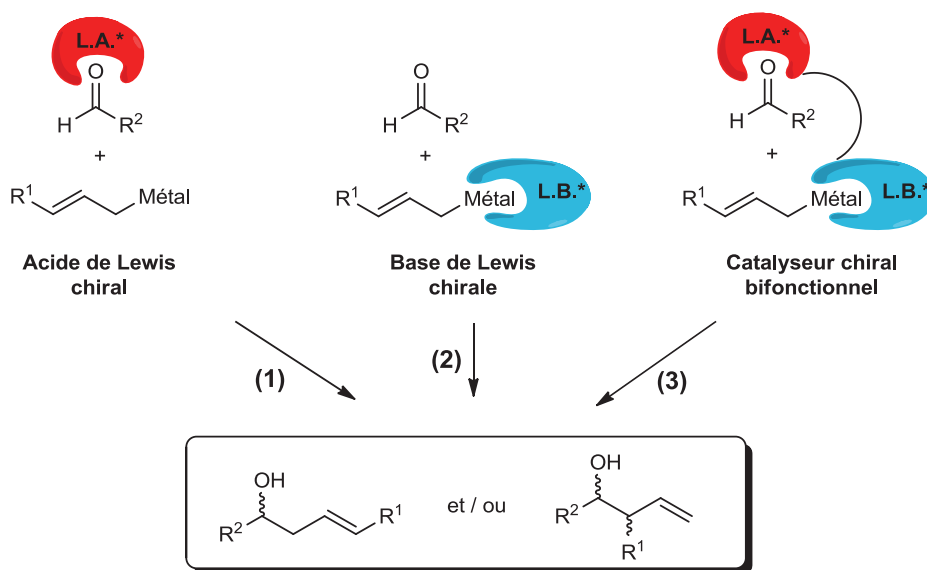


Schéma 81 : Alkylations énantiosélectives.

Le choix du mode d'activation repose à la fois sur le métal utilisé et sur le substrat. De très nombreuses méthodes d'alkylation énantiosélectives et catalytiques ont été décrites.¹³⁷

Les alkylations diastéréosélectives permettent également d'obtenir des alcools homoallyliques chiraux. Dans ce cas-ci l'information chirale n'est pas extérieure mais portée de façon covalente par l'un des partenaires de la réaction. Il peut s'agir de l'aldéhyde (1) ou de l'équivalent d'allylmétal. Dans ce dernier cas, différentes configurations peuvent être rencontrées, soit la chiralité est portée directement sur le métal (2), soit sur le carbone en α du métal (3). Dans de très rares cas, la source de chiralité est portée en position γ voire plus loin du centre métallique (4) (Schéma 82). La stéréochimie peut provenir de la structure même du substrat ou encore en utilisant un auxiliaire chiral, inséré de façon temporaire, pouvant être clivé après la réaction.

¹³⁷ Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.

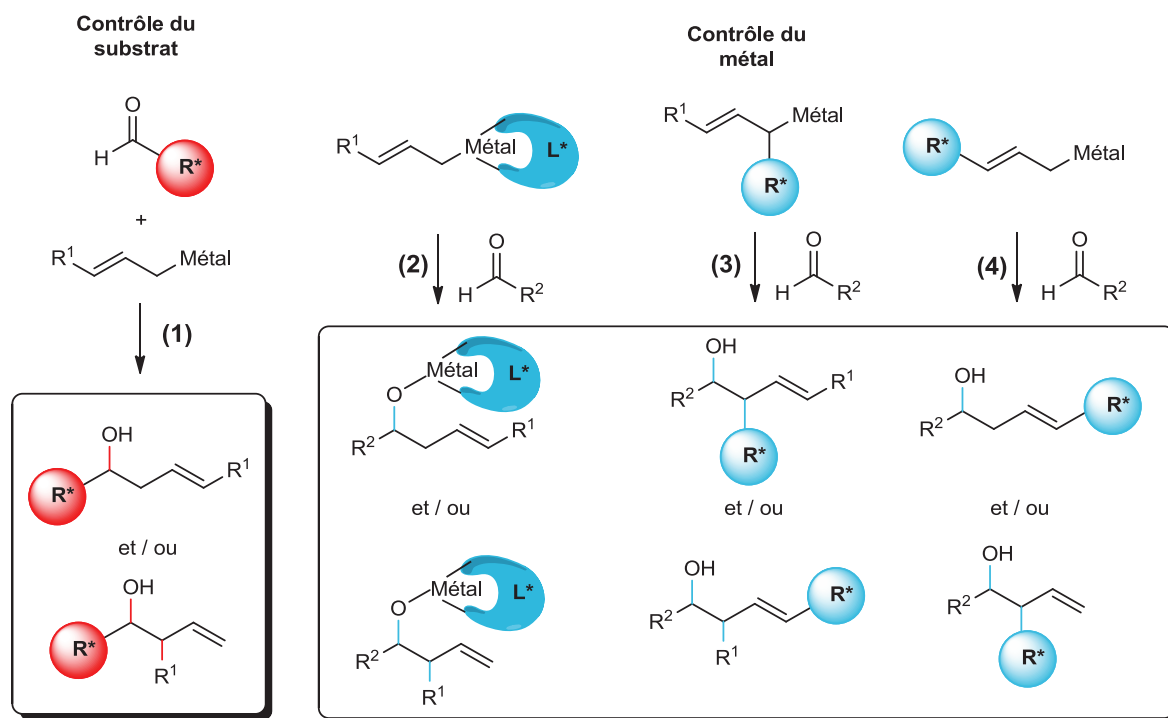


Schéma 82 : Allylations diastéréosélectives.

Dans ces réactions diastéréosélectives, de nombreux exemples ont été décrits, utilisant ces différents modes de transfert de chiralité, avec des métaux très variés ou encore avec le silicium.¹³⁸

Nous nous intéresserons aux complexes de type allylmétaux porteurs de chiralité et plus précisément aux cas des allylsilanes pour lesquels quelques exemples de synthèse et d'utilisation dans les réactions d'allylation seront illustrés.

1.1. Les complexes de type allylmétaux chiraux

Les complexes chiraux de type allylmétaux permettent de transférer la chiralité sur les composés carbonylés comme les aldéhydes. A la différence des allylations énantiosélectives où la chiralité est apportée par les ligands, les allylations diastéréosélectives utilisent des complexes métalliques dans lesquels la chiralité est portée de façon covalente. Les réactions

¹³⁸ Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698.

entre les composés de type allylmétaux substitués et les composés carbonylés entraînent la formation de diastéréoisomères. La sélectivité de cette réaction est très dépendante de la nature du métal utilisé. Dans les réactions d'allylations d'aldéhydes, ces réactions ont été classées dans trois différents types en fonction de la relation observée entre la stéréochimie des alcools homoallyliques obtenus et la géométrie de l'allylmétal de départ.¹³⁹ Ainsi le type I est celui dans lequel le rapport *syn/anti* des produits d'addition reflète exactement le rapport *Z/E* de l'allylmétal de départ. C'est le cas des réactions impliquant le bore ou l'aluminium mais également l'étain et le silicium dans des conditions de température élevée. Dans les réactions de type II, la géométrie de l'acène n'a aucune incidence sur la stéréochimie. Ces réactions sont *syn*-sélectives et utilisent les allylsilanes ou allylstannanes. Le type III est la classe des réactions *anti*-sélectives et impliquent les éléments métalliques comme le chrome, le titane ou encore le zirconium.

Les composés organométalliques portant une information chirale de façon covalente sont largement utilisés en synthèse organique. En revanche, la variété des métaux utilisés reste faible. Parmi les plus connus et les plus performants, nous retrouvons les complexes à base de titane comme ceux développés par Reetz (Tableau 35, entrée 1) ou ceux de type taddolates initiés par Duthaler et développés par Bouzbouz, Cossy et Ghosez (Tableau 35, entrées 2-3). Nous retrouvons également un grand nombre d'allylboranes ou allylboronates chiraux comme par exemple ceux de Roush et Brown (Tableau 35, entrées 4-5). Nous avons évoqué, en introduction, le cas où la chiralité est portée à l'opposé de la liaison C=C par rapport à l'élément métallique. Ce type d'induction à longue distance est très peu décrit dans la littérature. On retrouve cependant de rares cas utilisant des substrats chiraux à base d'étain¹⁴⁰ ou de bore (Tableau 35, entrées 6-7). Nous pouvons remarquer que dans le cas de ce type d'induction à longue distance, les allylstannanes et boranes sont de configuration *Z* et nécessitent la présence d'un atome d'oxygène en position γ , sans lequel aucun transfert de chiralité n'est observé. Sa présence permet de former un intermédiaire à cinq chaînons dans lequel l'atome métallique est complexé par l'oxygène, responsable de la diastéréosélection.

¹³⁹ a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063-2192. b) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, 53, 174-192. Voir aussi: c) Wolf, L. M.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4743-4756.

¹⁴⁰ Pour des exemples d'induction longue distance d'allylstannanes, voir: a) McNeill, A. H.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6239-6242. Voir aussi: b) McNeill, A. H.; Thomas, E. J. *Synthesis* **1994**, 322-334. c) Dorling, E. K.; Thomas, A. P.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 475-476. d) Roush, W. R.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8536-8543.

Entrée	Allylmétal	Référence	Type
1		141	III
2		142	III
3		143	III
4		144	I
5		145	I
6		146	I
7		147	II

Tableau 35 : Exemples d'allylmétaux chiraux.

¹⁴¹ a) Reetz, M. T.; Kyung, S. -H.; Westermann, J. *Organometallics* **1984**, 3, 1716-1717. b) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1441-1454.

¹⁴² a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336. b) Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3995-3998. c) Cossy, J.; Bouzbouz, S.; Pradaux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2002**, 1595-1606.

¹⁴³ de Fays, L.; Adam, J. -M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7197-7199. Et référence 129

¹⁴⁴ a) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8186-8190. b) Tortosa, M.; Yakelis, N. A.; Roush, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2722-2723.

¹⁴⁵ a) Brown, H. C.; Jadav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092-2093. b) Ramachandran, P. V.; Nair, H. M. G.; Gagare, P. D. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5394-5398.

¹⁴⁶ Wuts, P. G. M.; Bigelow, S. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 736-737.

¹⁴⁷ a) Yamamoto, Y.; Kobayashi, K.; Okano, H.; Kadota, I. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7003-7005. Voir aussi: b) Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6597-6606.

I.2. Allylations stéréosélectives utilisant les allylsilanes

Les allylsilanes comptent parmi les composés organosilylés les plus utilisés en synthèse organique. Pouvant être considérés comme des allylmétaux, ils résistent néanmoins à une grande variété de conditions expérimentales. Leur stabilité et leur réactivité extrêmement riche en font des précurseurs de choix dans de nombreuses synthèses de produits naturels.¹⁴⁸

Les allylsilanes sont très réactifs vis-à-vis d'espèces électrophiles, notamment les composés carbonylés, après activation par un acide ou une base de Lewis. Les propriétés électroniques du silicium permettent de stabiliser les cations formés par un phénomène d'hyperconjugaison appelé "effet β " du silicium. Ainsi dans ces espèces, des interactions ont lieu entre l'orbitale σ de la liaison Si-C et l'une des orbitales p vacante du cation, il en résulte un recouvrement latéral stabilisant davantage cet intermédiaire que dans les cas de cations alkyles. En présence d'espèces nucléophiles, l'élimination du groupement triméthylsilyl se réalise très facilement (Schéma 83).¹⁴⁹ Un effet opposé permet de stabiliser partiellement des anions en position α .¹⁵⁰

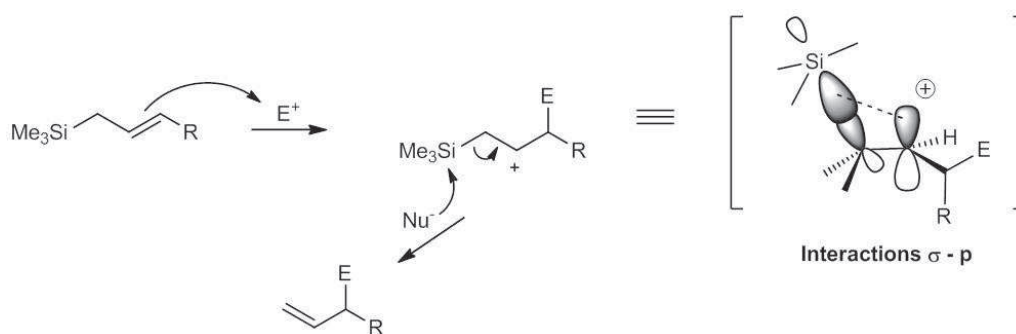


Schéma 83 : Réactivité des allylsilanes vis-à-vis d'électrophiles.

¹⁴⁸ Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1375-1408.

¹⁴⁹ a) Fleming, I.; Pearce, A.; Snowden, R. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 182-183. b) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1496-1500.

¹⁵⁰ Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1279-1292.

Ces propriétés en font des composés utilisés essentiellement pour réaliser des réactions de substitution électrophile.¹⁵¹ Sa double liaison permet également de réaliser un grand nombre de transformations comme l'addition d'espèces radicalaires, ou encore les cycloadditions.¹⁵²

L'utilisation d'allylsilanes comme espèces nucléophiles a été largement décrite depuis les travaux d'Hosomi et Sakurai.¹⁵³ Un grand nombre de substrats ont été utilisés dans ces réactions comme les dérivés carbonylés mais également les α -énones ou toute espèce présentant un atome de carbone électrophile. Ils réagissent exclusivement suivant le mode S_E2' . Bien que l'utilisation d'allylsilanes soit très variée, les allylations de composés carbonylés représentent la majorité de ces réactions. Ces réactions de type II sont diastéreoconvergentes. Ce phénomène est expliqué par la géométrie des états de transition ouverts minimisant les interactions défavorables. Les deux isomères *Z* et *E* conduisent aux mêmes états de transition, soit antipériplanaire soit synclinal et permettent d'obtenir les produits d'addition de stéréochimie relative *syn*. Ce cas est valable pour les allyltrialkylsilanes activés par des acides de Lewis (Schéma 84).¹⁵⁴

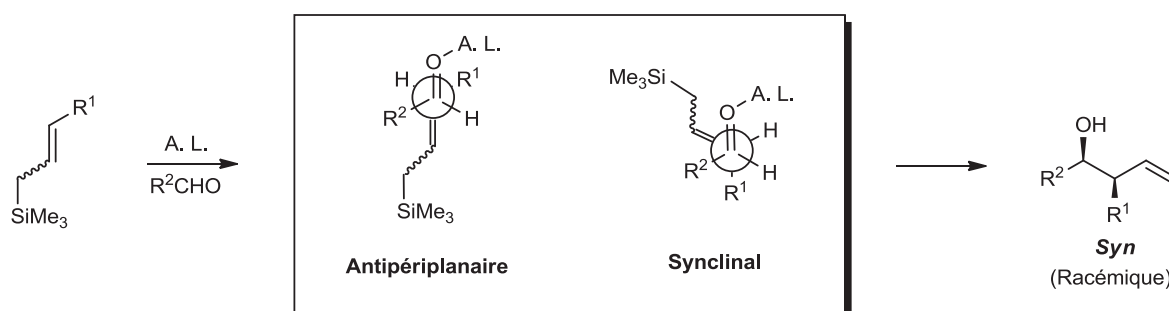


Schéma 84 : Etats de transition dans les réactions d'allylation sous activation acide de Lewis.

Les allyltrichlorosilanes sont des composés moins nucléophiles que les trialkylsilanes.¹⁵⁵ Cependant leur activation est possible par une base de Lewis comme le DMF¹⁵⁶ ou le

¹⁵¹ a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786. b) Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Org. React.* **2004**, 57-575.

¹⁵² Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199.

¹⁵³ a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 17, 1295-1298. b) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 941-942. c) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675.

¹⁵⁴ a) Denmark, S. E. Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763-2793. b) Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Almstead, N. G.; Wolf, L. M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7701-7718.

¹⁵⁵ a) Mayr, H.; Hagen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 91-92. b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66-77. c) Laub, H. A.; Yamamoto, H.; Mary, H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5206-5209. d) Laub, H. A.; Mary, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1103-1110.

¹⁵⁶ a) Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3453-3456. b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6620-6628.

HMPA.¹⁵⁷ Dans ce cas, la complexation de la base de Lewis avec le silicium conduit à un silicium pentavalent présentant un caractère acide de Lewis capable d'activer l'aldéhyde. Cette activation par le réactif silylé conduit à un état de transition fermé à six centres de type Zimmerman-Traxler donnant les isomères *syn* et *anti* en fonction de la géométrie de la double liaison. Ainsi les composés *Z* donneront les produits *syn* tandis que les alcènes *E* conduiront aux produits *anti* (Schéma 85).¹⁵⁸

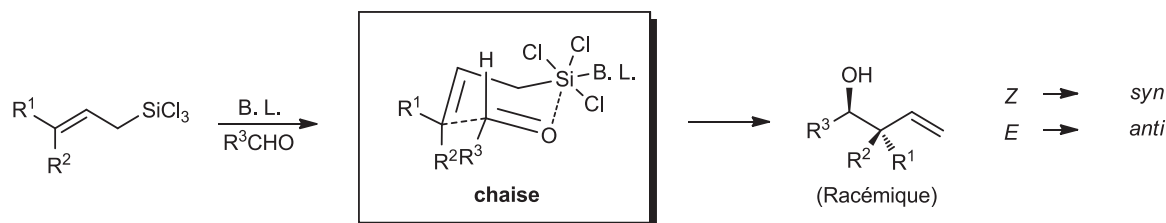


Schéma 85 : Etats de transition dans les réactions d'allylation sous activation base de Lewis.

Ces différentes caractéristiques ont conduit au développement de nombreuses méthodes d'allylation diastéréosélectives¹³⁸ ou énantiosélectives de composés carbonylés.¹⁵⁹ Depuis le premier exemple d'allylation énantiosélective décrit par Yamamoto en 1991 (Tableau 36, entrée 1), l'utilisation d'acide de Lewis chiraux dans ces réactions n'a cessé de croître. Parmi les plus utilisés, nous pouvons citer les complexes chiraux de terres rares, de cuivre ou encore de titane (Tableau 36, entrées 2-4). Les allyltrialkoxysilanes sont également très utilisés pour réaliser des allylations énantiosélectives à l'aide de complexes chiraux (Tableau 36, entrée 5). Le cas des allyltrichlorosilanes est le plus décrit, notamment grâce à leur facilité d'activation par les bases de Lewis. Basé sur les travaux précurseurs de Kobayashi qui a mis en évidence l'activation de ces trichlorosilanes par le DMF, de nombreuses bases de Lewis chirales ont été développées comme les dérivés de formamides ou encore les dérivés phosphorés comme les phosphoramides (Tableau 36, entrée 6-8). On retrouve encore quelques exemples utilisant les sulfoxydes¹⁶⁰ ou les oxydes de phosphines.¹⁶¹

¹⁵⁷ Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163.

¹⁵⁸ a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Commun.* **2003**, 167-170. b) Denmark, S. E.; Fu, J.; Coe, D. M.; Su, X.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513-1522. Voir aussi: c) Mejuch, T.; Gilboa, N.; Gayon, E.; Wang, H.; Houk, K. N.; Marek, I. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1659-1669.

¹⁵⁹ Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. Et références 137 et 154a.

¹⁶⁰ a) De Sio, V.; Massa, A.; Scettri, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3055, 3059. b) Massa, A.; Malkov, A. V.; Kočovský, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7179-7181. c) De Sio, V.; Acocella, M. R.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1432-1435.

¹⁶¹ a) Nakajima, M.; Kotani, S.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157-159. b) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122-3132.

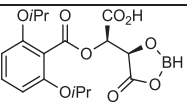
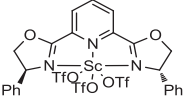
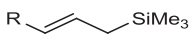
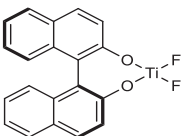
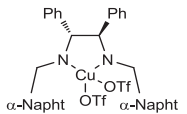
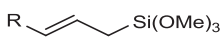
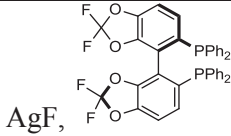
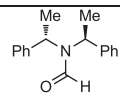
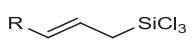
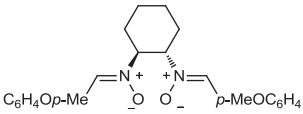
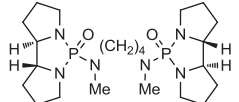
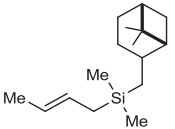
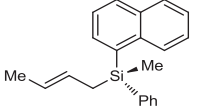
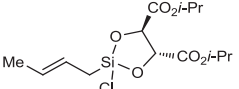
Entrée	Allylsilane	Activateur chiral	Référence
1			162
2			163
3			164
4			165
5			166
6			167
7			168
8			169

Tableau 36 : Alkylation énantiosélective utilisant les allylsilanes.

¹⁶² Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561-562.¹⁶³ a) Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2071-2073. Voir aussi : b) Hanhan, N. V.; Tang, Y. C.; Tran, N. T.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2218-2221.¹⁶⁴ a) Bode, J. W.; Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Chem. Commun.* **2001**, 2560-2561. b) Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2363-2365. c) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 1783-1792.¹⁶⁵ Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1615-1617.¹⁶⁶ a) Wadamoto, M.; Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5132-5134. b) Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14556-14557. c) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3701-3703.¹⁶⁷ a) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2767-2770. b) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 977-988.¹⁶⁸ a) Bai, B.; Zhu, H. -J.; Pan, W. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6829-6836. b) Simonini, V.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Guizzetti, S.; Celentano, G. *Synlett* **2008**, 1061-1065. c) Malkov, A. V.; Barlóg, M.; Jewkes, Y.; Mikušek, J.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4800-4804. d) Oh, Y. S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1833-1835.¹⁶⁹ a) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1523-1536. Voir aussi : b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12021-12022. c) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9488-9489. d) Nemoto, T.; Hitomi, T.; Nakamura, H.; Jin, L.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1844-1849. Et référence 158 b.

Comme dans le cas des autres métaux, nous retrouvons quelques exemples d'allylsilanes chiraux. L'équipe de Chan a reporté un grand nombre d'exemple dans lesquels la chiralité est portée par l'un des groupements lié au silicium, en revanche de faibles diastéréosélectivités ont été obtenues (Tableau 37, entrée 1). L'utilisation d'un silicium stéréogène, substitué par quatre groupements différents, a également été décrite. Bien que la chiralité issue des siliciums chiraux permette de réaliser des transformations stéréosélectives comme des cycloadditions,¹⁷⁰ ou hydrosilylation¹⁷¹ l'utilisation de ces allylsilanes dans les réactions d'allylations ne permet pas d'obtenir des sélectivités satisfaisantes (Tableau 37, entrée 2).¹⁷² Les composés de type allylsilicates dérivés de l'acide tartrique ont été utilisés avec des résultats variables mais ont permis de mettre en évidence que la présence d'un atome de chlore sur le silicium est indispensable pour obtenir de bonnes diastéréosélectivités (Tableau 37, entrée 3). C'est basé sur ces observations que Leighton développa une grande série d'allylsilanes chiraux, facilement accessibles à partir de pseudoéphédrine ou de diamines chirales (Tableau 37, entrées 4-5).¹⁷³ Ces composés permettent de réaliser des allylations diastéréosélectives de nombreux composés carbonylés et se révèlent particulièrement performants vis-à-vis d'imines ou d'hydrazones.¹⁷⁴

Entrée	Allylsilane	Activateur	Référence
1		AlCl ₃	175
2		BF ₃ •OEt ₂	176
3		DMF	177

¹⁷⁰ Akiyama, T.; Funaki, S.; Fuchibe, K. *Heterocycles* **2006**, 67, 369-374.

¹⁷¹ Rendler, S.; Oestreich, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 3-9.

¹⁷² Pour une revue sur les siliciums stéréogéniques, voir: Xu, L. -W.; Lai, G. -Q.; Jiang, J. -X. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1777-1790.

¹⁷³ Pour une revue sur les réactifs de Leighton, voir: Leighton, J. L. *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 3-12.

¹⁷⁴ a) Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3699-3701. b) Feske, M. I.; Santanilla, A. B.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 688-691.

¹⁷⁵ Wei, Z. Y.; Wang, D.; Li, J. S.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5768-5774.

¹⁷⁶ Hathaway, S. J.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3351-3353.

¹⁷⁷ Wang, D.; Wang, Z. G.; Wang, M. W.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Zhu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 327-338.

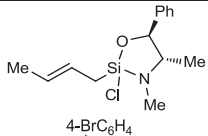
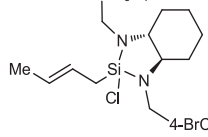
4		/	178
5		/	179

Tableau 37 : Allylsilanes chiraux.

1.3. Allylations promues par les ions fluorures

Dans le cas d'allyltrialkylsilanes, la méthode d'activation peut être dépendante de la nature des groupements portés sur le silicium. Ainsi le composé crotyldiméthylphénylsilane peut être activé par le chlorure de titane tandis que son analogue portant une pyridine est utilisé dans les réactions d'allylations à l'aide d'une catalyse au cuivre (Tableau 38, entrées 1-2). Dans le cas des silacyclobutanes l'activation est thermique (Tableau 38, entrée 3).

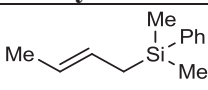
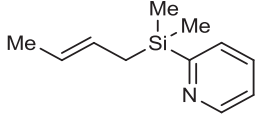
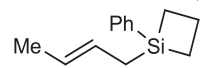
Entrée	Allylsilane	Activateur	Référence
1		TiCl ₄	180
2		CuI/CsF	181
3		130 °C	182

Tableau 38 : Exemples d'allyltrialkylsilanes portant des groupements différents.

Les réactions d'allylation peuvent être promues par les ions fluorures.¹⁸³ Dans ce cas, les composés silylés réagissent avec les ions fluorures pour produire deux intermédiaires, soit un anion allylique, soit une espèce dans laquelle l'atome de silicium est pentacoordiné (Schéma

¹⁷⁸ Huber, J. D.; Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3037-3039.

¹⁷⁹ a) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4375-4377. b) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6517-6520. Voir aussi : c) Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3811-3813.

¹⁸⁰ Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13116-13117.

¹⁸¹ Kamei, T.; Fujita, K.; Itami, K.; Yoshida, J. -I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4725-4728.

¹⁸² Matsumoto, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7152-7155.

¹⁸³ Pour une revue sur l'activation de liaison Si-C par les ions F⁻, voir: Åbele, E. *Latvian J. Chem.* **2012**, 173-191.

86).¹⁸⁴ Cependant, il a été montré que, dans le cas des allyl(crotyl)silanes simples, l'activation par les ions fluorures semble favoriser l'espèce pentacoordinée.¹⁸⁵

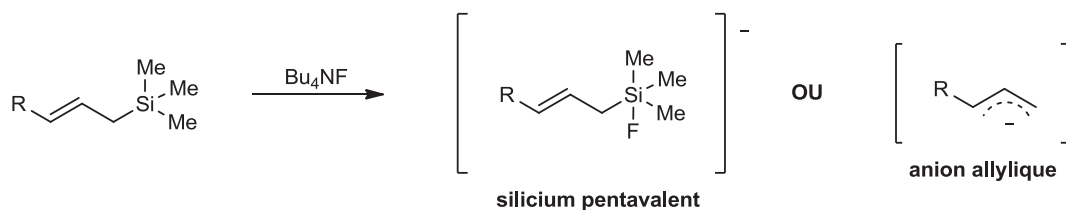


Schéma 86 : Activation d'allylsilane par les ions fluorures.

Au cours de cette réaction, les ions fluorures peuvent être régénérés lorsque l'alcoolate formé est suffisamment nucléophile pour attaquer le Me_3SiF présent en solution. Un des mécanismes admis pour cette utilisation catalytique des ions fluorures dans les réactions d'allylation est illustré dans le Schéma 87 ci-dessous.¹⁸⁶

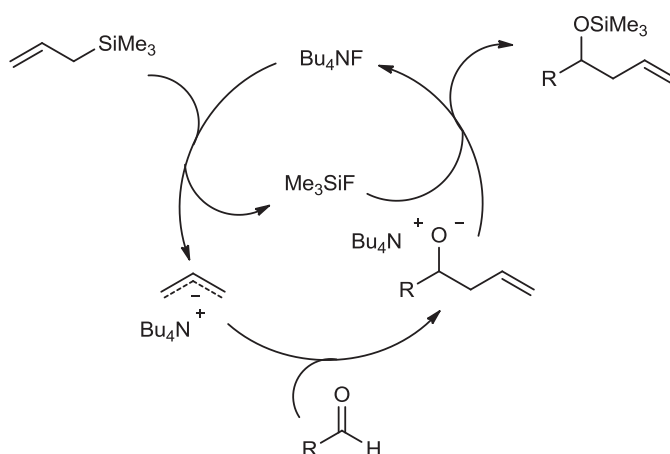


Schéma 87 : Catalyse par les ions fluorures.

Snieckus a reporté l'utilisation de γ -silylbut-2-énamides **L105** de configuration *Z* dans des réactions d'allylation d'aldéhydes aromatiques promues par le TBAF.¹⁸⁷ Ces travaux relatent deux modes de contrôle différents suivant les conditions opératoires. Dans le cas où la réaction est réalisée sous contrôle thermodynamique, une quantité catalytique d'ions fluorures permet d'obtenir les produits **L106** avec de bons rendements. A noter que dans ce cas, les

¹⁸⁴ Pour une revue sur les composés silylés pentacoordinés, voir: Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371-1448.

¹⁸⁵ DePuy, C. H.; Bierbaum, M. M.; Flippin, L. A.; Grabowski, J. J.; King, G. K.; Schmitt, R. J.; Sullivan, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5012-5015. Et référence 139c.

¹⁸⁶ Wang, D. -K.; Zhou, Y. -G.; Tang, Y.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4233-4237.

¹⁸⁷ a) Green, J. R.; Majewski, M.; Alo, B. I.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 535-538. b) Green, J. R.; Alo, B. I.; Majewski, M.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 745-759.

produits obtenus résultent d'une addition en position γ , sauf lorsque les aldéhydes aromatiques portent des substituants électroattracteurs où des mélanges des produits d'additions α et γ sont obtenus (Schéma 88).

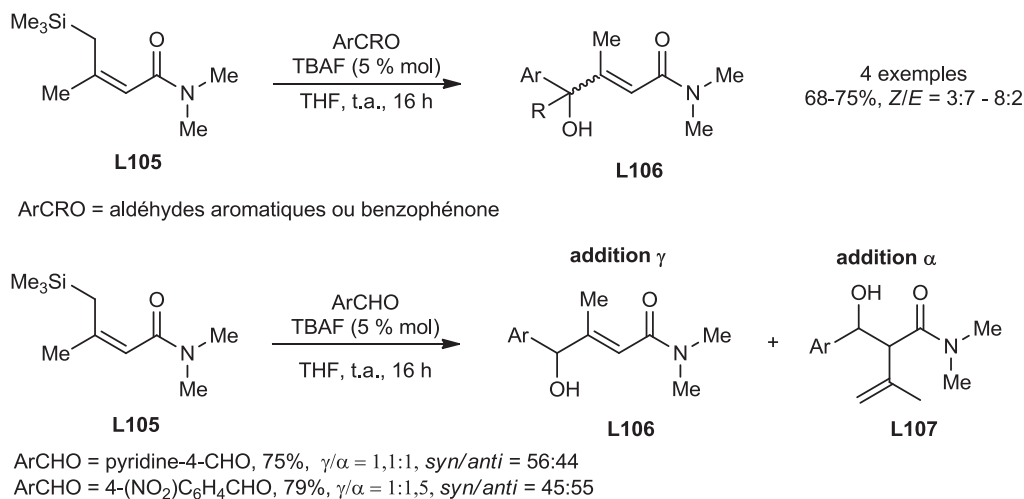


Schéma 88

Dans les conditions d'un contrôle cinétique, l'utilisation d'un équivalent de TBAF est nécessaire. Les temps de réaction extrêmement courts conduisent à des mélanges des produits d'additions α et γ dans lesquels la proportion du composé **L107** d'addition α est plus importante. Aucune diastéréosélectivité significative n'a cependant été observée (Schéma 89).

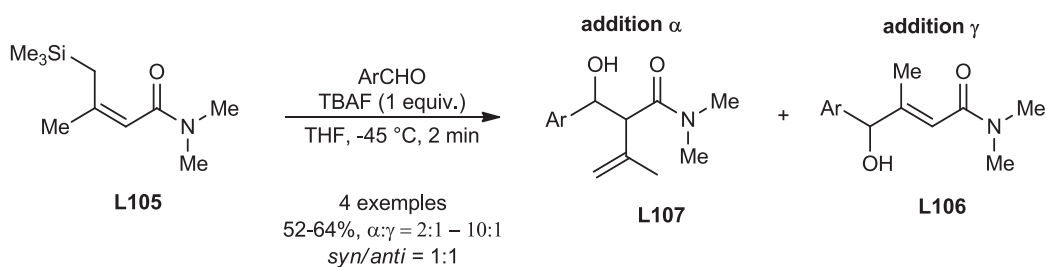


Schéma 89

I.4. Synthèse des allylsilanes

Les méthodes permettant l'obtention d'allylsilanes, plus ou moins fonctionnalisés, sont très nombreuses et font appel à des méthodologies variées.¹⁸⁸ Les allylsilanes substitués en position γ sont généralement obtenus soit par insertion d'un groupement silylé, soit par modification d'allylsilanes commerciaux.

Une approche très répandue est l'utilisation de chlorure de (triméthylsilyl)-méthylmagnésium. Cette addition réalisée sur des esters **L108** conduit à la formation du composé disilylé **L109** dont un traitement légèrement acide permet l'obtention de l'allylsilane **L110** via une élimination de silanol de type Peterson (Schéma 90).¹⁸⁹ L'espèce active dans cette réaction est un composé organocérium. En effet, il a été montré qu'après ajout d'un premier équivalent d'organomagnésien, la cétone α -silylée intermédiaire est uniquement présente sous sa forme énolisée, non réactive vis-à-vis des réactifs de Grignard.¹⁹⁰ Les organocériums se sont montrés efficaces pour être additionnés sur des composés carbonylés énolisés et conduisent aux alcools tertiaires correspondants.¹⁹¹

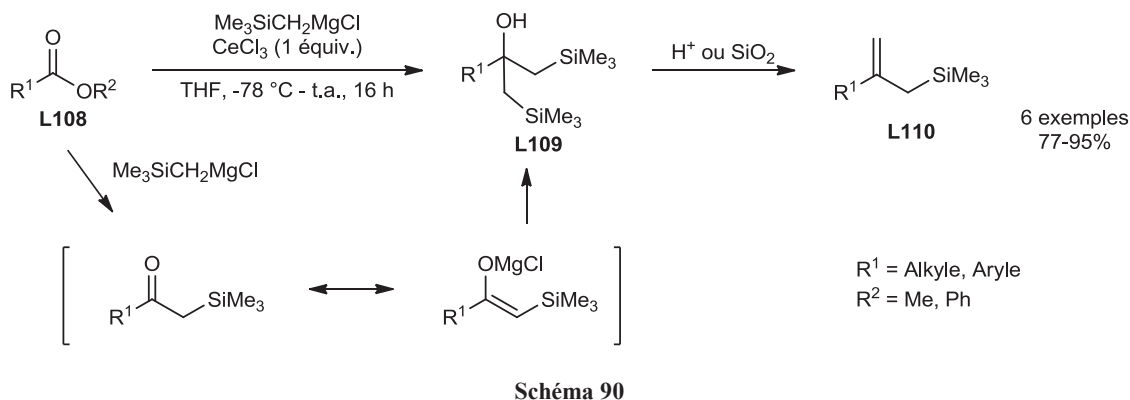


Schéma 90

La réaction de couplage croisé de type Kumada entre des halogénures vinyliques et des organomagnésiens a représenté une grande avancée au moment de sa découverte. Le chlorure

¹⁸⁸ Sarkar, T. K. in *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**, 4, 837-925.

¹⁸⁹ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 28, 6261-6264.

¹⁹⁰ a) Ruden, R. A.; Gaffney, B. L. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 15-19. b) Demuth, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3136-3138.

¹⁹¹ a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904-3912. b) Fukuzawa, S.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 299, 179-185.

de (triméthylsilyl)-méthylmagnésium a été utilisé comme partenaire de ce type de réaction conduisant à une grande variété d'allylsilanes.¹⁹² Un des exemples les plus emblématiques illustrant cette voie de synthèse a été réalisé par Kuwajima durant sa synthèse totale du taxol au cours de laquelle, le triflate vinylique **L111** est converti en l'allylsilane **L112** avec un très bon rendement de 91% (Schéma 91).¹⁹³

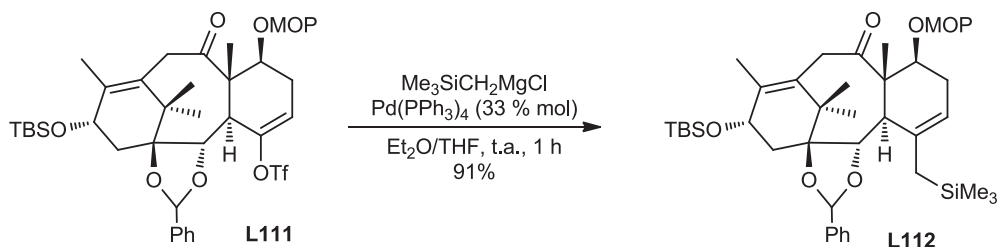


Schéma 91

Récemment, Szabó a publié une synthèse d'allylsilanes substitués en position 3 par des groupements fonctionnels électroattracteurs comme des amides par C-H silylation oxydante catalysée par le palladium. Il obtient par cette méthode une grande variété de composés silylés **L114**, avec de bons rendements. Cependant les sélectivités *Z/E* obtenues pour ces allylsilanes sont variables suivant la nature du groupement électroattracteur sur le composé allylique **L113** et sont en moyenne de 10:1 (Schéma 92).¹⁹⁴

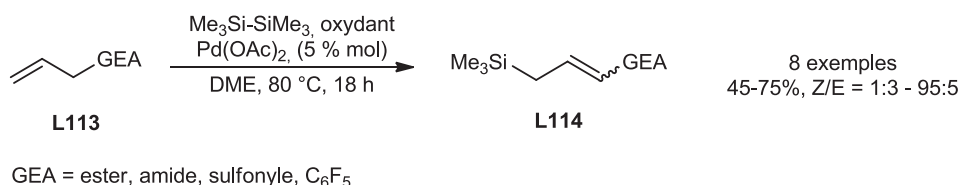


Schéma 92

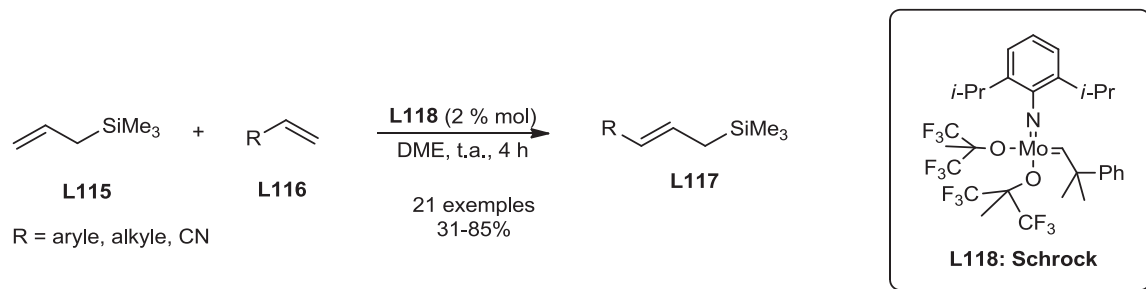
L'essor de la métathèse croisée dans le domaine de la synthèse organique a permis le développement de nouvelles voies de synthèse d'allylsilanes substitués en position 3. Les premiers travaux relatant l'utilisation de l'allyltriméthylsilane **L115** comme partenaire de ce

¹⁹² Exemples choisis de couplage croisé de Kumada avec $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, voir: a) Itoh, K.; Yogo, T.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 103-106. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Okamoto, Y.; Kabeta, K.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772-3781. c) Kamachi, T.; Kuno, A.; Matsuno, C.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4677-4679.

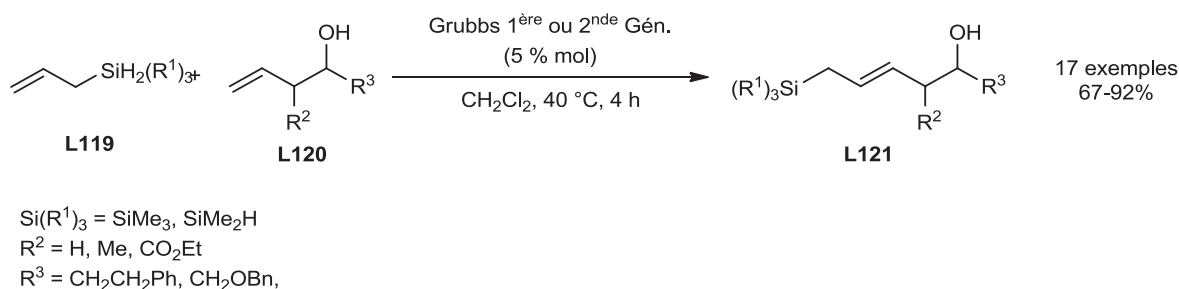
¹⁹³ a) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12980-12981. b) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3811-3820.

¹⁹⁴ Larsson, J. M.; Zhao, T. S. N.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2011**, 13, 1888-1891.

type de réaction ont été réalisés en utilisant le catalyseur au molybdène de Schrock et ont permis d'obtenir un grand nombre d'allylsilanes substitués (Schéma 93).¹⁹⁵



Par la suite, l'utilisation des catalyseurs au ruthénium de type Grubbs a été largement généralisé pour les métathèses croisées impliquant l'allyltriméthylsilane.¹⁹⁶ Dans une série de publications, Taylor réalise la métathèse croisée des allylsilanes **L119** avec des alcools homoallyliques chiraux diversement substitués. Ces réactions ont été réalisées dans des temps très courts avec de bons rendements (Schéma 94).¹⁹⁷



En 2002, Bouzbouz décrit la réaction de métathèse croisée entre des allylsilanes **L119** et des composés carbonylés α,β -insaturés **L122** en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération. Une grande variété d'allylsilanes fonctionnalisés **L123** a été obtenue

¹⁹⁵ Crowe, W. E.; Goldberg, D. R.; Zhang, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117-2120.

¹⁹⁶ Exemples choisis de synthèse d'allylsilanes par métathèse, voir: a) Faure, S.; Piva-Le Blanc, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6001-6004. b) Bouzbouz, S.; Boulard, L.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3765-3768.

¹⁹⁷ a) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Yuan, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1257-1260. b) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 601-603. c) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964-2969. d) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2209-2212.

cependant dans le cas du *N,N*-di-*tert*-butylacrylamide, la réaction ne conduit pas aux allylsilanes désirés (Schéma 95).¹⁹⁸

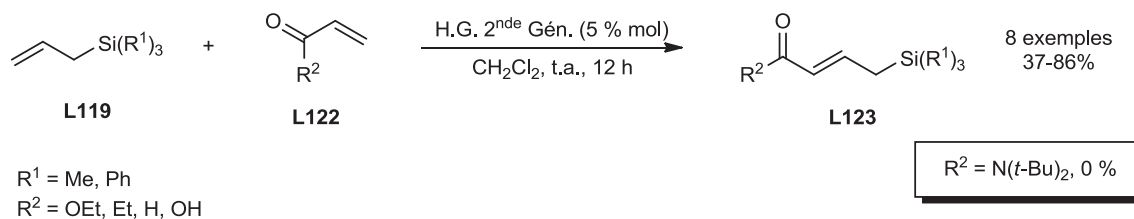


Schéma 95

II. Réactivité des composés de type γ -silylprop-2-énamides dans les réactions d'allylations diastéréosélectives

L'idée générale de cette deuxième partie de ces travaux de thèse est de réaliser la synthèse et l'étude de la réactivité de nouveaux réactifs d'allylation de type allylsilanes dont la chiralité sera apportée par des aminoesters. Nous étudierons également le transfert de chiralité à longue distance pouvant se produire dans ces réactions (Schéma 96). Ces résultats seront comparés aux cas dans lesquels des inducteurs chiraux classiques sont utilisés pour réaliser des transformations diastéréosélectives.

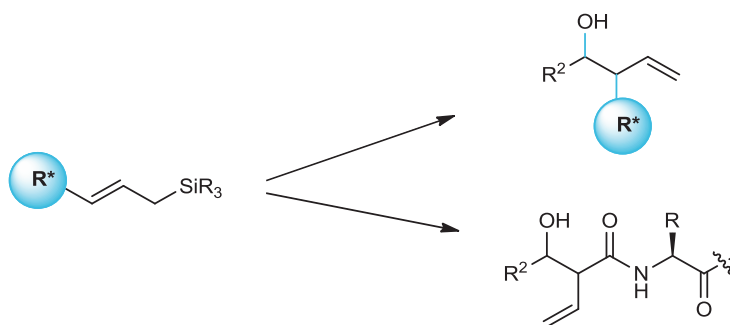


Schéma 96

Bien qu'ils n'aient pas été utilisés dans les réactions d'allylation, nous pouvons tout de même citer deux exemples d'allylsilanes portant la chiralité à l'opposé de la double liaison ainsi d'un auxiliaire chiral de type oxazolidinone d'Evans (Tableau 39).

¹⁹⁸ Bouzbouz, S.; De Lemos, E.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 627-630.

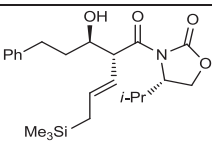
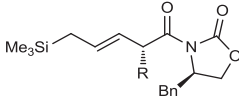
Entrée	Composé	Utilisation	Référence
1		Cyclopropanation	197c
2		Fluoration	199

Tableau 39 : Allylsilanes portant un auxiliaire d'Evans.

II.1. Synthèse des composés de type γ -silylbut-2-énamides

Les travaux réalisés au sein du laboratoire nous ont amené à envisager la synthèse de ces composés de type γ -silylbut-2-énamides, composés sont plus richement fonctionnalisés que les agents d'allylation courants, par une réaction de métathèse croisée (Schéma 97).²⁰⁰

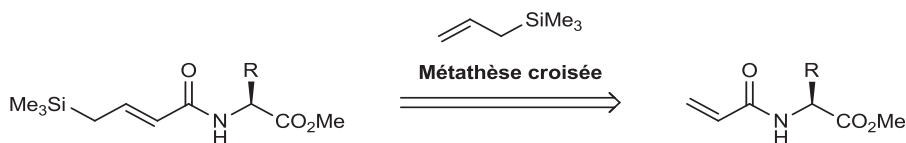


Schéma 97 : Synthèse d'allylsilanes envisagée.

II.1.1. La métathèse d'amides

Bien que les premières réactions de métathèse impliquant des substrats azotés remontent à la fin du 20^{ème} siècle, de nombreux paramètres pouvant modifier le résultat de ces réactions sont régulièrement mis en évidence, améliorant ainsi notre compréhension de ces processus catalytiques.²⁰¹ Il a été prouvé que l'augmentation de la basicité d'un atome d'azote est liée de façon étroite à des chutes de rendements.²⁰² De même, il a été montré que dans certaines réactions, la présence d'amine libre ne permet pas de réaliser de réaction de métathèse, à l'opposé, le même composé sous forme de chlorhydrate, non basique, donne d'excellents

¹⁹⁹ Tredwell, M.; Tenza, K.; Pacheco, M. C.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4495-4497.

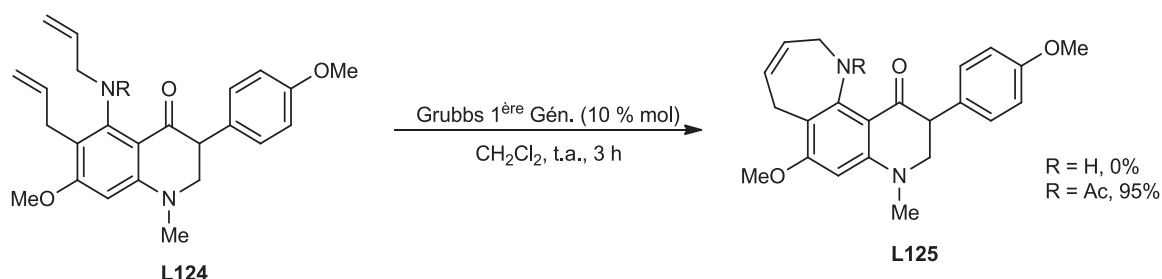
²⁰⁰ Bouzbouz, S. *Synlett* **2011**, 1888-1894.

²⁰¹ a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426-5427. b) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324-7325.

²⁰² Evans, P.; Grigg, R.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3967-3970.

rendements.²⁰³ Ces phénomènes ont récemment été attribués à des interactions entre les amines basiques et les complexes de ruthénium provoquant le remplacement d'un ligand phosphine. Les complexes stables formés ne présentent alors plus aucune activité métathétique.²⁰⁴

L'exemple suivant illustre parfaitement ces phénomènes. Ainsi, dans cette réaction de métathèse cyclisante, la présence d'une amine libre inhibe totalement la réactivité du catalyseur de Grubbs. Lorsque cette amine est protégée par un groupement acétyle, le rendement de cette réaction passe à 95% (Schéma 98).²⁰⁵



Malgré les avancées réalisées dans ce domaine, les acrylamides ne sont pas des partenaires populaires dans ces réactions, considérés même comme des oléfines posant de nombreux problèmes. Ceci est lié au caractère désactivant de la fonction amide vis-à-vis de catalyseurs de ruthénium. En 2001, Grubbs étudie ce phénomène de désactivation lié à un effet de chélation entre le carbonyle de l'amide et le métal du catalyseur. Il réussit néanmoins à utiliser des acrylamides comme partenaires de réactions de métathèse en compensant l'effet de désactivation du catalyseur par une charge catalytique supérieure.²⁰⁶

L'un des pionniers des réactions de métathèse croisée d'acrylamides est Blechert qui a pu mettre en évidence la performance des catalyseurs de seconde génération dans ces réactions. Ainsi l'utilisation du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2nde génération a permis de réaliser la

²⁰³ Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7911-7918.

²⁰⁴ Lummiss, J. A. M.; Ireland, B. J.; Sommers, J. M.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2014**, 6, 459-463.

²⁰⁵ Pain, C.; Célanire, S.; Guillaumet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 2089-2091.

²⁰⁶ Choi, T. -L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1277-1279.

métathèse croisée entre le *N,N*-diméthylacrylamide **L126** et l'oléfine **L127** avec un excellent rendement de 98% en seulement 2 heures (Schéma 99).²⁰⁷

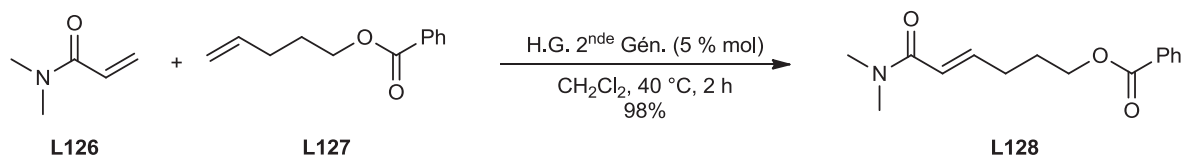
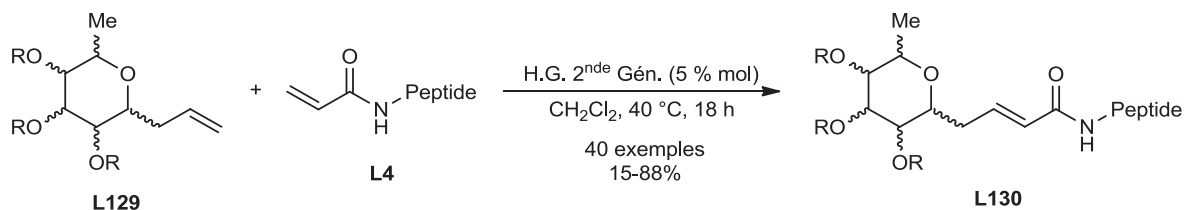


Schéma 99

Quelques années plus tard, les mêmes conditions ont été appliquées à des réactions impliquant des partenaires très complexes que sont les carbohydrates vinyliques **L129** et les acrylamides secondaires dérivés de structures peptidiques comportant jusqu'à trois résidus d'acides aminés **L4** (Schéma 100). Dans ces travaux, il met en évidence l'influence des chaînes latérales des peptides sur les rendements de ces réactions de métathèse et notamment les groupements basiques ou coordinants comme l'histidine ou le tryptophane entraînant des chutes importantes des rendements.²⁰⁸



R = H, Bn, Ac

Peptide = Ala-Phe, Ala-His, Ala-Tyr, Lys-Phe, Gly-Met-Gly, Phe-Gly-Gly, Gly-Gly-Trp

Schéma 100

En 2006, Muñiz réalise la dimérisation d'acrylamides d'aminoesters par métathèse croisée en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération et obtient les produits désirés avec de bons rendements (Schéma 101).²⁰⁹

²⁰⁷ Gessler, S.; Randll, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973-9976.

²⁰⁸ Bruchner, P.; Koch, D.; Voigtmann, U.; Blechert, S. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2757-2769.

²⁰⁹ Streuff, J.; Nieger, M.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4362-4371.

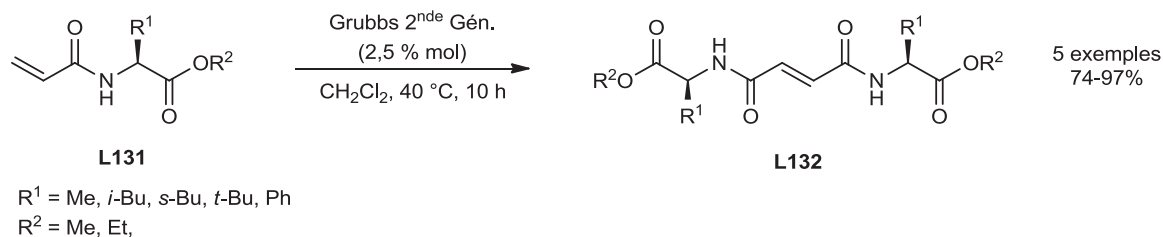


Schéma 101

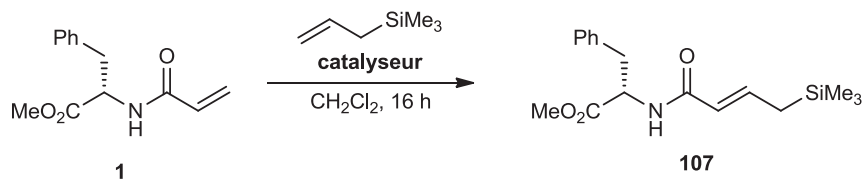
II.1.2. Synthèse d'allylsilanes fonctionnalisés

Les précédents travaux réalisés au sein du laboratoire ont ouvert la voie de l'utilisation d'allylsilanes fonctionnels, porteurs d'informations chirales, pour la synthèse de nouvelles structures peptidomimétiques.²⁰⁰ En complément de ces études préliminaires, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles permettant l'obtention des composés de type γ -silylbut-2-énamides, très fonctionnalisés, par une réaction de métathèse croisée.

Dans un premier temps un rapide criblage des catalyseurs à base de ruthénium, couramment utilisés dans les réactions de métathèses, a été réalisé en présence de 3 équivalents d'allyltriméthylsilane et de l'acrylamide **1** comme partenaire de cette réaction.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence que le caractère électrodéficient des acrylamides est un frein à l'utilisation du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (Tableau 40, entrée 1). Le remplacement, sur ce complexe, d'une des phosphines par un carbène *N*-hétérocyclique, a permis de pallier ce problème en présentant un intéressant rendement de 52% dans les conditions utilisées (Tableau 40, entrée 2). Les catalyseurs de type Hoveyda-Grubbs sont ceux ayant présenté les meilleurs résultats. Ainsi le catalyseur HG(I) a permis d'obtenir le composé silylé **107** avec un bon rendement de 69% ainsi qu'une excellente sélectivité *E/Z*, estimée supérieure à 20:1 (Tableau 40, entrée 3). L'utilisation du catalyseur HG(II) a présenté un rendement du même ordre de grandeur, cependant dans ce cas la réaction a pu être réalisée à température ambiante. La réduction de moitié de la charge en catalyseur a présenté un très bon rendement de 71% (Tableau 40, entrées 4-5). Cette dernière condition apparaît comme la

meilleure en termes de rendement, de sélectivité, économique en catalyseur et en énergie, cette réaction se produisant à température ambiante.

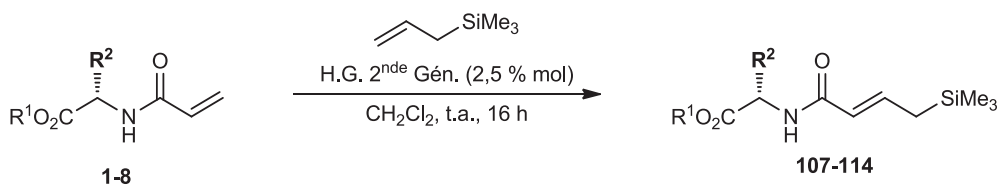


Entrée	Catalyseur	Conditions	Rdt. (%)	E/Z
1	Grubbs 1 ^{ère} Gén.	5 % mol, 40 °C	21	8:1
2	Grubbs 2 ^{nde} Gén.	5 % mol, 40 °C	52	12:1
3	H.G. 1 ^{ère} Gén.	5 % mol, 40 °C	69	20:1
4	H.G. 2 ^{nde} Gén.	5 % mol, 20 °C	73	20:1
5	H.G. 2 ^{nde} Gén.	2,5 % mol, 20 °C	71	20:1

Tableau 40 : Criblage de catalyseurs.

Ces conditions optimales ont ensuite été appliquées à divers acrylamides dérivés d'aminoesters, méthyliques ou éthyliques, en présence d'un excès d'allyltriméthylsilane. Les rendements observés sont très bons et vont de 65% dans le cas d'un dérivé de la phénylglycine (Tableau 41, entrée 2) à 81% pour l'allylsilane **109** provenant de la valine (Tableau 41, entrée 3). Dans chacun des cas, les sélectivités *E/Z* ont été estimées, par dosage par RMN ¹H du brut réactionnel, supérieures à 20:1. Dans le cas du dérivé de méthionine **112**, le temps de réaction nécessaire a été de seulement 3 heures (Tableau 41, entrée 6). Nous pouvons attribuer ce résultat à la présence de l'atome de soufre dans cette structure. En effet, il a été montré que les oléfines contenant un atome de soufre présentent des réactivités importantes dans les réactions de métathèse croisées.²¹⁰

²¹⁰ a) Samojłowicz, C.; Grela, K. *Arkivoc* **2011**, iv, 71-81. b) Tzur, E.; Szadkowska, A.; Ben-Asuly, A.; Makal, A.; Golberg, I.; Woźniak, K.; Grela, K.; Lemcoff, N. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8726-8737. c) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2239-2258.

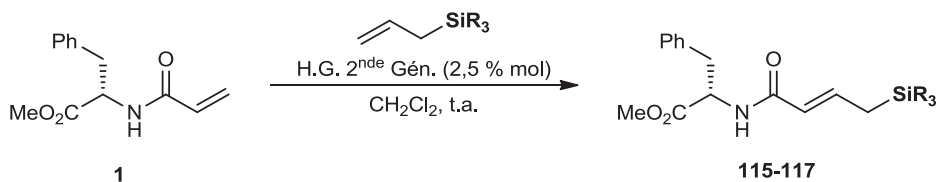


Entrée	Acrylamide	R ¹	R ²	Rdt. (%)	Silane
1	1	Me	Bn	71	107
2	2	Me	Ph	65	108
3	3	Me	<i>i</i> -Pr	81	109
4	4	Me	<i>i</i> -Bu	74	110
5	6	Me	CH ₂ OTBDPS	74	111
6	5	Me	CH ₂ CH ₂ SMe	74 ^a	112
7	7	Me	CH ₂ CO ₂ Me	74	113
8	8	Et	CH ₂ -(3-indolyl)	67	114

Tableau 41 : Synthèse d'allylsilanes fonctionnalisés. A: réaction réalisée en 3 heures.

Afin de disposer de composés de type γ -silylbut-2-énamides portant différents groupements sur l'atome de silicium, nous avons réalisé cette même réaction de métathèse croisée en utilisant 3 équivalents de divers allyltrialkylsilanes ou l'allyltriphénylsilane comme partenaire de la réaction.

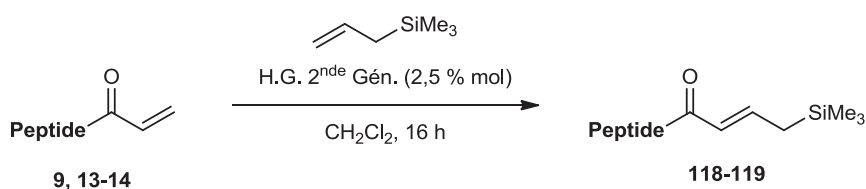
Nous avons pu constater une réactivité identique dans le cas de groupements alkyles, présentant de bons rendements (Tableau 42, entrées 1-2). Dans le cas où l'allyltriphénylsilane est le partenaire de la réaction, un très bon rendement de 91% a été obtenu après seulement 2 heures de réaction (Tableau 42, entrée 3).



Entrée	R	<i>t</i>	Rdt. (%)	Silane
1	Et	16 h	71	115
2	<i>i</i> -Pr	6 h	68	116
3	Ph	2 h	91	117

Tableau 42 : Synthèse d'allylsilanes portant différents groupements sur le silicium.

Nous avons également envisagé de synthétiser des composés silylés dérivés de structures polypeptidiques. Les acrylamides **9**, **13** et **14** composés respectivement de 2, 3 et 4 acides aminés, ont été soumis à cette réaction de métathèse croisée avec l'allyltriméthylsilane dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons ainsi obtenu des composés peptidiques portant un motif allyltriméthylsilane avec des rendements variables. Ainsi le dérivé dipeptidique **118** a été obtenu avec un rendement de 69% (Tableau 43, entrée 1), tandis que son homologue composé de trois résidus d'acides aminés **119** a été isolé avec un rendement plus faible de 51% (Tableau 43, entrée 2). Nous avons pu noter que dans le cas de l'acrylamide tétrapeptidique **14**, la réaction n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Tableau 43, entrée 3).



Entrée	Peptide (Acrylamide)	Rdt. (%)	Produit
1	Phe-Leu-OMe (9)	69	<p style="text-align: right;">118</p>
2	Leu-Phe-Leu-OMe (13)	51	<p style="text-align: right;">119</p>
3	Leu-Phe-Leu-Phe-OMe (14)	0	/

Tableau 43 : Synthèse d'allylsilanes peptidiques.

En revanche, cette réaction n'a pas été possible lorsque l'acrylamide utilisé porte un substituant sur l'atome d'azote. En effet, nous avons tenté la réaction de métathèse croisée entre le *N*-méthylacrylamide **40** et l'allyltriméthylsilane, celle-ci n'a pas permis d'isoler le produit attendu (Schéma 102). Les effets électroniques liés à l'introduction de groupements sur l'atome d'azote peuvent induire des modifications dans le comportement de ce carbonyle vis-à-vis des carbènes de ruthénium. Grubbs a montré que dans le cas de groupements donneurs, les catalyseurs peuvent être désactivés par des phénomènes de coordination.²⁰⁶

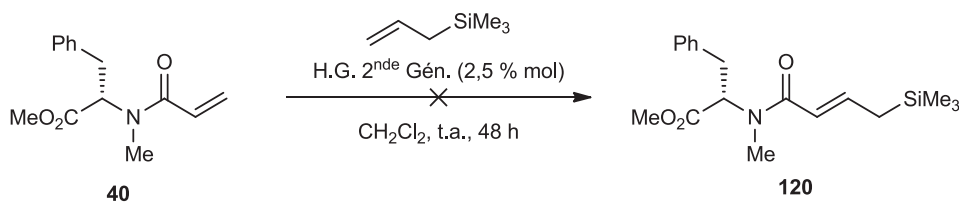
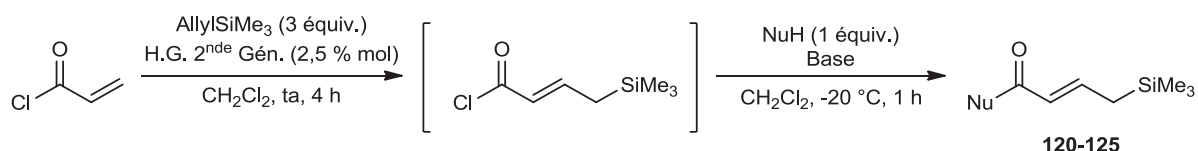


Schéma 102

Pour pallier ce problème de désactivation, nous avons envisagé de synthétiser ces composés silylés par un procédé, décrit dans la littérature, reposant sur une séquence métathèse croisée-addition nucléophile.²¹¹ En effet, il est possible de réaliser la métathèse croisée entre l'allyltriméthylsilane et le chlorure d'acryloyle dont le produit de couplage peut alors être piégé par un grand nombre d'espèces nucléophiles, dans notre cas différents composés aminés.

Les résultats de ces réactions sont rassemblés dans le Tableau 44 ci-dessous. Les rendements de ces réactions ont été bons allant de 54% en utilisant l'ester méthylique de la *N*-méthylphénylalanine (Tableau 44, entrée 1) à 91% lorsque le nucléophile est un dérivé des oxazolidinones d'Evans (Tableau 44, entrées 2 et 5). Il faut cependant noter que les composés obtenus par ce procédé ont présenté des sélectivités *E/Z* inférieures à celles mesurées dans le cas de métathèse croisée d'acrylamides. Ces sélectivités restent importantes et ont été mesurées supérieures à 10 pour 1.



Entrée	NuH	Base	Rdt. (%)	Produit	Silane
1		NMM	54		120
2		BuLi	91		(S)-121
3		BuLi	87		(R)-121

²¹¹ Ferrié, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446-5448.

4		BuLi	86		122
5		BuLi	91		123
6		<i>i</i> -Pr ₂ NEt	61		124
7		Et ₃ N	61		125

Tableau 44 : Synthèse d'allylsilanes par la méthode "one pot".

En utilisant cette réaction de métathèse croisée des oléfines, nous avons pu obtenir de nombreux composés portant un motif allyltriméthylsilane. Ces composés sont hautement fonctionnalisés, pouvant être constitués d'une séquence peptidique de 3 acides aminés.

II.2. Les allylsilanes portant des auxiliaires chiraux

Basé sur l'expérience et les travaux antérieurs du laboratoire, nous avons entrepris de développer une méthodologie de synthèse de β -hydroxyamides par une réaction d'allylation diastéréosélective.²⁰⁰ Cette réaction sera développée autour d'auxiliaires chiraux, couramment utilisés en synthèse organique, permettant le transfert de l'information chirale. Celle-ci sera initiée par une source d'ions fluorures, soluble à basse température afin de maximiser l'enrichissement diastéréoisomérique, le fluorure de tétrabutylammonium (Schéma 103).

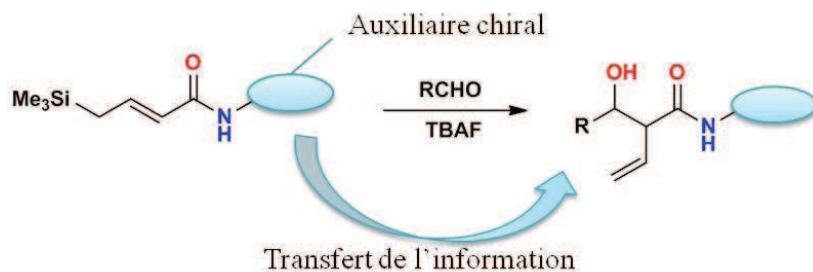


Schéma 103 : Transfert d'information chirale utilisant les auxiliaires chiraux.

II.2.1. Utilisation d'auxiliaires aminés

Les premiers exemples d'auxiliaires chiraux utilisés ont été les amines chirales comme la (*S*)- α -méthylbenzylamine dont les dérivés sont considérés comme d'excellents inducteurs dans beaucoup de transformations chimiques, comme par exemple dans les réactions de Diels-Alder,²¹² ou encore comme ligand du rhodium pour réaliser des cycloadditions 1,3-dipolaires énantiosélectives.²¹³ Nous avons également utilisé la forme protégée du prolinol, dérivé de la proline, acide aminé naturel permettant des transformations hautement diastéréosélectives, notamment utilisé comme organocatalyseur dans un grand nombre de réactions comme les réactions de Mannich.²¹⁴ Les composés silylés dérivant de ces auxiliaires (Figure 37), ont été mis en solution dans le THF, à -78 °C, en présence de TBAF. Leur réactivité vis-à-vis des plus simples représentants d'aldéhydes aliphatiques (acétaldéhyde) et aromatique (benzaldéhyde) a été évaluée.

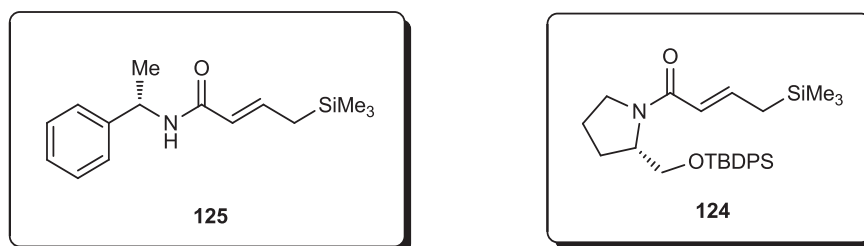


Figure 37 : Allylsilanes portant des auxiliaires chiraux aminés.

Dans l'ensemble des expériences de ce chapitre, les sélectivités *syn/anti* ont été déterminées par dosage RMN ^1H (CDCl_3) et RMN ^1H (C_6D_6) du brut réactionnel. Les composés *syn* et *anti* ont été différenciés en analysant les constantes de couplages entre le proton en position α de l'amide et celui au pied de l'hydroxyle, celle-ci étant comprise entre 3 et 5 Hz pour les diastéréoisomères *syn* et entre 6 et 8 Hz pour les composés *anti* (Schéma 104).

²¹² Bailey, P. D.; Londesbrough, D. J.; Hancox, T. C.; Heffernan, J. D.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543-2544.

²¹³ Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodríguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balana, A. I.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13386-13398.

²¹⁴ Pour des revues sur la proline et ses dérivés en organocatalyse, voir: a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27. b) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666-1688. c) Volla, C. M. R.; Atodiresei, L.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431.

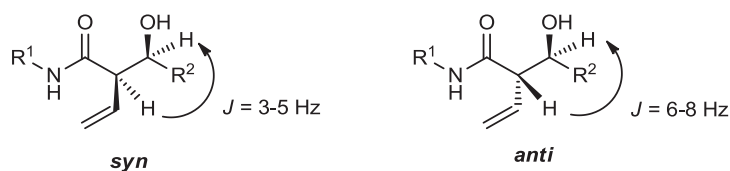
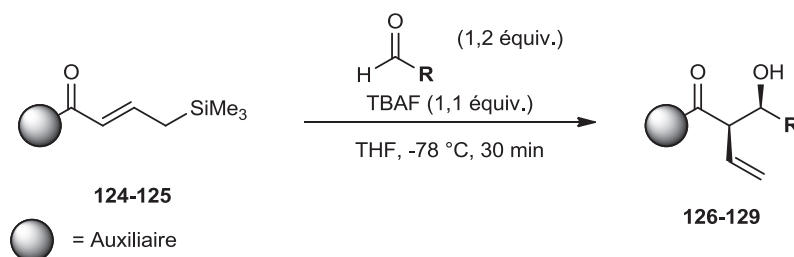


Schéma 104 : Détermination de la configuration relative à l'aide des constantes de couplages.

Il est apparu que seulement 30 minutes de réaction sont nécessaires à la transformation totale des allylsilanes en leurs β -hydroxyamides correspondants. Ces réactions ont présenté de bons rendements dans le cas du dérivé de l' α -méthylbenzylamine **125** cependant, nous avons pu observer une faible diastéréosélectivité de l'addition dans le cas où le benzaldéhyde est utilisé comme partenaire, donnant un mélange des diastéréoisomères *syn* et *anti* dans une proportion d'environ 1,5:1 (Tableau 45, entrée 1). En revanche, ce même rapport a été mesuré à 6:1, en faveur des diastéréoisomères de configuration relative *syn* **127**, en utilisant l'acétaldéhyde (Tableau 45, entrée 2). Au sein du couple majoritaire, un excès diastéréoisomérique de 4:1 a été observé. Dans le cas du dérivé de proline **124**, les alcools correspondants ont été obtenus avec des rendements modestes et les diastéréosélectivités se sont révélées faible vis-à-vis des deux aldéhydes présentant des sélectivités *syn/anti* inférieures à 2:1 (Tableau 45, entrées 3-4).



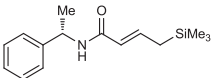

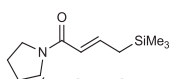
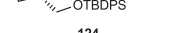
Entrée	Silane	R	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit
1		Ph	74	1,5:1	1,5:1	126
2		Me	89	6:1	4:1	127
3		Ph	54	1,5:1	1,5:1	128
4		Me	66	2:1	2:1	129

Tableau 45 : Allylations utilisant les allylsilanes portant des auxiliaires aminés.

II.2.2. Utilisation des oxazolidinones d'Evans

Les oxazolidinones développées par Evans²¹⁵ comptent parmi les auxiliaires chiraux les plus connus et les plus couramment utilisés. Leur utilisation présente généralement des très bons excès diastéréoisomériques, notamment dans les réactions d'aldolisations. C'est en souhaitant utiliser les propriétés intéressantes de ces auxiliaires que nous avons envisagé leur utilisation dans les réactions d'allylations (Figure 38). Les conformations préférentielles de ces composés, en partie liées à la rigidité de ces systèmes, pourrait permettre d'obtenir d'importantes diastéréosélectivités.

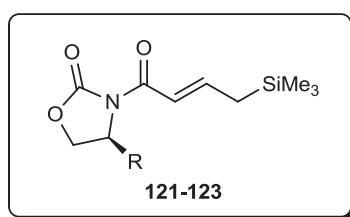
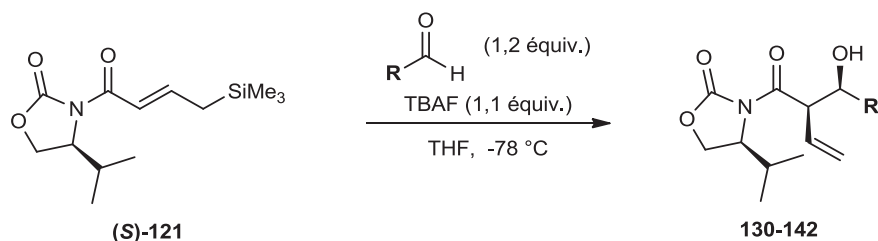


Figure 38 : Allylsilanes portant des auxiliaires de type oxazolidinone d'Evans.

Le γ -silylprop-2-énamide lié à une oxazolidinone portant un groupement *isopropyle* (**S**)-**121** a donc été mis en réaction avec différents aldéhydes aromatiques ou aliphatiques en présence de TBAF. Nous avons mis en évidence une faible sélectivité dans le cas d'aldéhydes aromatiques. Le benzaldéhyde, le 4-méthoxybenzaldéhyde ou le 4-chlorobenzaldéhyde ont conduit aux produits désirés **130-132** avec des sélectivités *syn/anti* comprises entre 1,5:1 et 2:1 avec de bons rendements (Tableau 46, entrées 1-3). Une sélectivité moyenne a été observée dans le cas d'aldéhydes α,β -insaturés comme le cinnamaldéhyde présentant un rapport *syn/anti* de 3:1 en 1 heure de réaction (Tableau 46, entrée 4). Dans tout ces cas, les excès diastéréoisomériques entre les deux isomères *syn* ont été estimés à 3:1 dans le cas d'aldéhydes aromatiques et 1,5:1 pour le cinnamaldéhyde. Concernant les aldéhydes aliphatiques, le meilleur résultat a été obtenu en utilisant l'acétaldéhyde. En effet, ce dernier a présenté une très importante sélectivité *syn/anti* supérieure à 20:1 ainsi qu'un excès diastéréoisomérique entre les deux isomères de configuration relative *syn* estimé à 10:1 (Tableau 46, entrée 5). Les autres aldéhydes étudiés ont présenté des enrichissements moins importants. L'hexanal a permis l'obtention de l'alcool **135** avec un bon rendement de 81% et un bon excès de 6:1 en faveur des diastéréoisomères *syn* (Tableau 46, entrée 6).

²¹⁵ Pour des revues sur l'utilisation des auxiliaires d'Evans, voir: a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23-32. b) Evans, D. A.; Shaw, J. T. *Actual. Chim.* **2003**, 35-38. c) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129. d) Ager, A. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-876.

L'isobutyraldéhyde et l'isovaléraldéhyde ont présenté de très bonnes sélectivités supérieures à 10:1 (Tableau 46, entrées 7-8). L'utilisation de l'hydrocinnamaldéhyde dans cette réaction a permis d'isoler le produit **138** avec un bon rendement de 69%, avec une excellente sélectivité *syn/anti* supérieure à 20:1, cependant seul un rapport de 5:1 entre ces deux diastéréoisomères a été obtenu (Tableau 46, entrée 9). L'alcool **139** dérivé du 3-méthylthiopropional a été isolé avec un rendement de 64% et une sélectivité modeste de 4:1 (Tableau 46, entrée 10). Des résultats du même ordre de grandeur ont été obtenus avec les aldéhydes présentant des structures cycliques (Tableau 46, entrées 11-12). L'utilisation d'un aldéhyde α -aminé portant deux groupements Boc sur l'atome d'azote a permis d'obtenir l'aminoalcool correspondant **142** avec un rendement de 79% et une importante sélectivité *syn/anti* (Tableau 46, entrée 13). Seul le pivalaldéhyde n'a présenté aucune réactivité vis-à-vis de cette réaction d'allylation (Tableau 46, entrée 14).



Entrée	Aldéhyde	t	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit maj.
1	<chem>c1ccccc1C=O</chem>	30 min	74	2:1	3:1	130
2	<chem>COc1ccc(C=O)cc1</chem>	30 min	70	1,5:1	3:1	131
3	<chem>Clc1ccc(C=O)cc1</chem>	1 h	68	1,5:1	3:1	132
4	<chem>c1ccc(cc1)/C=C/C=O</chem>	1 h	76	3:1	1,5:1	133
5	<chem>CC=O</chem>	15 min	87	>20:1	10:1	134
6	<chem>CCCCC=O</chem>	15 min	81	6:1	4:1	135
7	<chem>CC(C)C=O</chem>	30 min	71	>10:1	5:1	136
8	<chem>CC(C)CC=O</chem>	30 min	65	>10:1	5:1	137
9	<chem>c1ccc(cc1)CC=O</chem>	30 min	69	>20:1	5:1	138

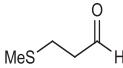

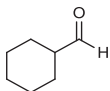
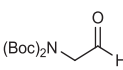

10		1 h	64	4:1	3:1	139
11		15 min	67	4:1	1:1	140
12		30 min	67	4:1	3:1	141
13		2 h	79	>20:1	5:1	142
14		4 h	/	/	/	/

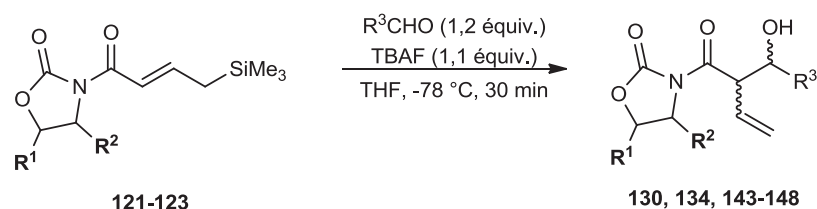
Tableau 46 : Criblage d'aldéhydes.

Dans un second temps, nous avons fait varier la nature ainsi que la stéréochimie des groupements portés sur l'oxazolidinone. Trois autres auxiliaires ont ainsi été utilisés dans cette réaction d'allylation. En utilisant l'acétaldéhyde, les oxazolidinones mono substituées ont présenté les mêmes stéréosélectivités importantes (Tableau 47, entrées 1, 3 et 5). En revanche l'utilisation de l'oxazolidinone **123** portant un groupement méthyle ainsi qu'un groupement phényle a entraîné une chute de l'enrichissement isomérique à 10:1 (Tableau 47, entrée 7). En utilisant le benzaldéhyde aucune diastéréosélectivité significative n'a été observée, quelle que soit l'oxazolidinone (Tableau 47, entrées 2, 4, 6 et 8).

Les configurations absolues des alcools obtenus ont été déterminées en utilisant la méthode des esters de Mosher²¹⁶ et par comparaison avec les données de la littérature pour le composé **145**.²¹⁷ Ces stéréochimies ont été également confirmées par des expériences complémentaires qui seront détaillées dans la partie II.3.2 de ce chapitre.

²¹⁶ a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549. b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512-519. c) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nature Protocols* **2007**, 2, 2451-2458.

²¹⁷ Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1635-1638.



Entrée	Silane	R ³	t	Rdt. (%)	syn/anti	r.d.	Produit maj.	
1		Me	15 min	87	>20:1	10:1		134
2	(S)-121	Ph	30 min	74	2:1	3:1		130
3		Me	15 min	82	>20:1	10:1		143
4	(R)-121	Ph	30 min	76	2:1	3:1		144
5		Me	20 min	79	>20:1	10:1		145
6	122	Ph	30 min	73	2,5:1	4:1		146
7		Me	30 min	91	10:1	8:1		147
8	123	Ph	30 min	77	2:1	2:1		148

Tableau 47 : Criblage d'oxazolidinones.

Nous pouvons comparer la stéréochimie des produits obtenus par notre méthodologie d'allylation avec ceux pouvant être obtenus par les réactions d'aldolisations. En effet, dans les réactions d'aldolisations, les stéréochimies relatives et absolues des produits d'additions sont dépendantes des conditions expérimentales. Ainsi en utilisant la *N*-acyloxazolidinone **149**, par une réaction de type aldol basé sur les énolates de bore, le produit dit "*syn*-Evans" peut être obtenu majoritairement.²¹⁸ Le produit d'addition "*anti*-Evans" pourrait être obtenu par une catalyse au chlorure de magnésium.²¹⁹ Il faut utiliser le dérivé soufré de l'oxazolidinone chirale pour obtenir, par une catalyse au bromure de magnésium, le produit de stéréochimie dite "*anti*-non-Evans" (Schéma 105).²²⁰

²¹⁸ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049. Et référence 215c.

²¹⁹ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.

²²⁰ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130.

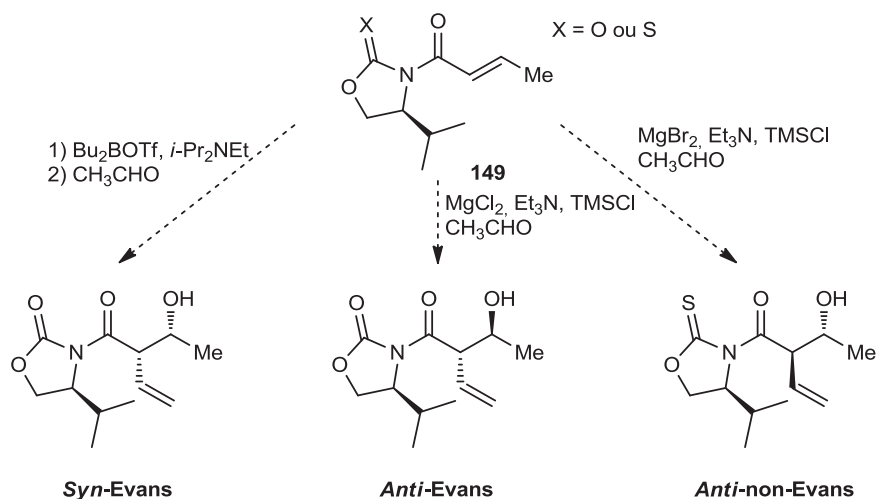


Schéma 105

Bien que les mécanismes et les modèles mis en jeux dans notre méthodologie ne peuvent être comparés au cas des aldolisations, les produits obtenus correspondent à une configuration de type "*syn*-non-Evans". On ne retrouve que peu d'exemples de ce type de stéréochimie dans la littérature, comme cet exemple reposant sur l'utilisation de thiazolidinethiones comme auxiliaires chiraux. Dans ces cas, les énoates de titane correspondants ainsi que l'emploi de deux équivalents de spartéine, diamine chirale peu disponible et relativement coûteuse, sont nécessaires pour obtenir cette stéréochimie "*syn*-non-Evans" (Schéma 106).²²¹

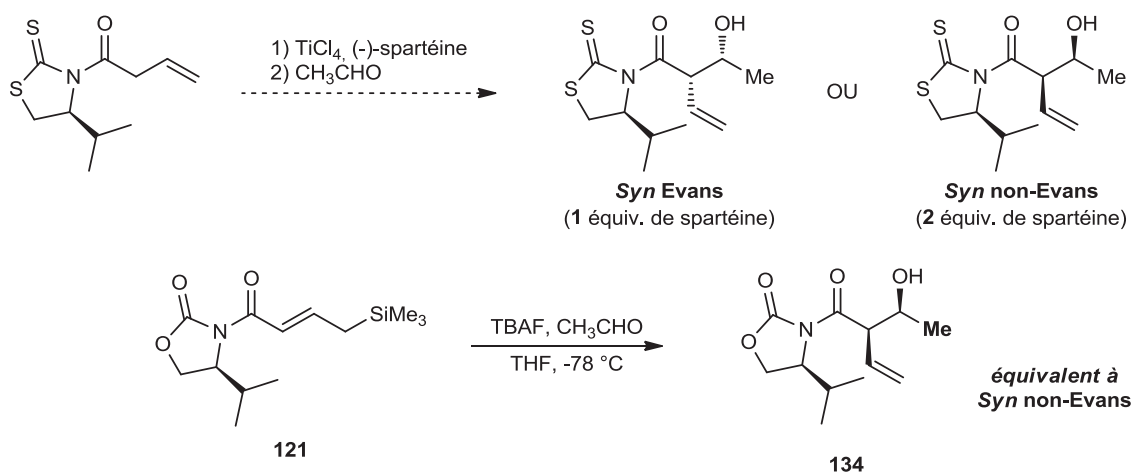


Schéma 106

²²¹ a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. Voir aussi: c) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.

II.3. Utilisation d'allylsilanes dérivés d'aminocarbonyls

Dans la continuité des travaux réalisés au sein du laboratoire, nous avons voulu utiliser nos structures de type γ -silylbut-2-énamides dérivées d'aminocarbonyls pour réaliser des allylations diastéréosélectives fournissant des alcools homoallyliques chiraux.²⁰⁰ En effet, la plupart des auxiliaires chiraux sont obtenus en utilisant l'une des plus grandes sources de chiralité de la nature, les acides aminés. Par conséquent, les chaînes latérales de ceux-ci peuvent être directement utilisées afin de transférer de l'information chirale.²²² De plus, les fonctions amides des acides aminés sont connues pour être des structures flexibles permettant une orientation préférentielle de cet équivalent d'auxiliaire chiral autour de la liaison C-N (Schéma 107).

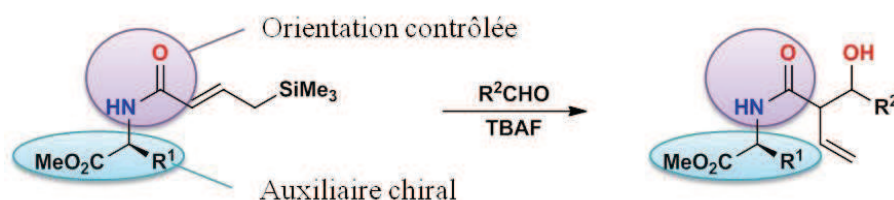


Schéma 107 : Alkylation utilisant les allylsilanes fonctionnalisés.

Afin d'exploiter au maximum les richesses des dérivés d'aminocarbonyls dans ces réactions d'allylations, nous avons souhaité déterminer l'influence de chacun des paramètres.

II.3.1. Choix de l'activateur

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la nature de l'activateur permettant la réaction d'allylation. En effet, les études précédentes ont montré l'efficacité du TBAF comme source d'ions fluorures permettant l'activation de nos allylsilanes fonctionnalisés. Nous avons aussi envisagé l'utilisation d'autres sources d'ions fluorures pour réaliser cette réaction. Nous avons également testé les conditions classiques rencontrées dans les réactions d'allylation de type Hosomi-Sakurai.

²²² Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Avenoza, A.; Charro, P.; Roy, M. A.; Andrés, J. A. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2826-2829.

La réaction mise en place est l'introduction du γ -silylbut-2-énamide dérivé de la phénylalanine **107** avec un léger excès d'acétaldéhyde en solution dans le THF. A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'activateur est alors ajouté au mélange réactionnel. Bien que l'introduction de l'activateur soit réalisée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aucune activation n'a été observée, excepté le cas de référence du TBAF où la diastéréosélectivité a été mesurée à environ 10:1. L'utilisation de difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT) a permis d'obtenir l'alcool désiré **150** avec un rendement de 65%. En revanche, la diastéréosélectivité observée est plus faible que dans le cas du TBAF et estimée à 4:1 en faveur du diastéroisomère *syn*. Cette baisse significative peut être expliquée par le fait que cette réaction n'a été réalisée qu'à une température de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, le TBAT étant insoluble dans le THF en dessous. Les autres sources d'ions fluorures (KF, KF-Kryptofix 222, CsF et NH_4F) ni les acides et bases de Lewis couramment utilisés dans ces réactions (DMF, TMSOTf, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et TiCl_4) n'ont pas permis de réaliser cette réaction, même à température ambiante pendant 16 heures (Schéma 108). Dans ces cas-ci, le composé silylé engagé a pu être récupéré en totalité. Il est apparu très clairement que le TBAF reste la meilleure source d'ions fluorures permettant l'activation de notre allylsilane fonctionnalisé à basse température.

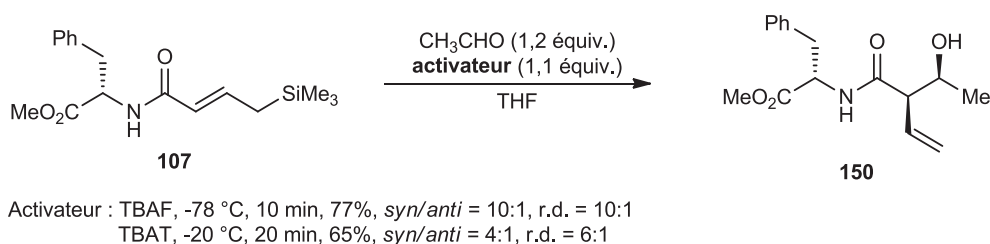


Schéma 108

Dans le cas d'allylsilanes simples, une activation par les acides de Lewis est possible. L'acide de Lewis est coordonné par l'aldéhyde puis l'introduction de l'allylsilane génère un intermédiaire cationique stabilisé par les phénomènes d'hyperconjugaisons liées aux propriétés du silicium (effet β). Dans le cas de nos allylsilanes fonctionnalisés, la conjugaison du motif allylsilane par une fonction amide, entraîne un appauvrissement électronique pouvant empêcher ce type d'activation électrophile (Schéma 109).

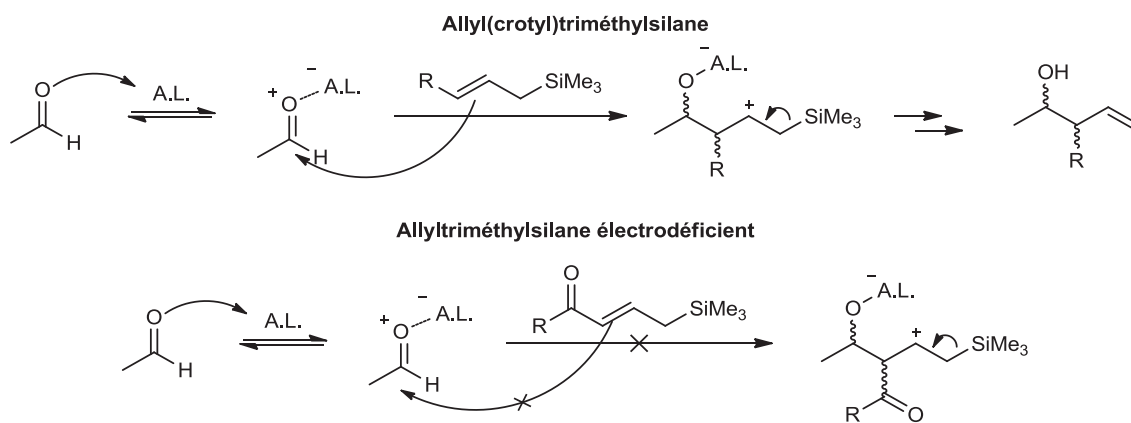
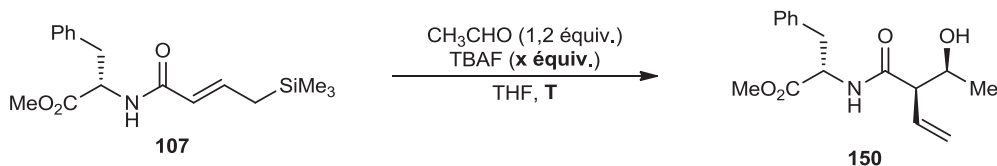


Schéma 109

Dans un second temps, nous avons envisagé la réalisation de cette réaction en utilisant une quantité catalytique d'activateur. En réalisant cette réaction dans différentes conditions, nous avons pu mettre en évidence une différence de réactivité suivant la température. Ainsi, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, cette réaction n'a pas pu être réalisée en utilisant une quantité catalytique de TBAF (Tableau 48, entrée 2). En revanche, lorsque cette même réaction est réalisée à température ambiante, l'alcool correspondant a pu être obtenu avec un rendement correct de 57% en utilisant uniquement 10 % mol d'ions fluorures (Tableau 48, entrée 4).



Entrée	TBAF	T ($^{\circ}\text{C}$)	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.
1	1,1	-78	10 min	77	10:1	10:1
2	10 % mol	-78	6 h	8	10:1	10:1
3	1,1	t.a.	10 min	64	4:1	5:1
4	10 % mol	t.a.	45 min	57	4:1	4:1

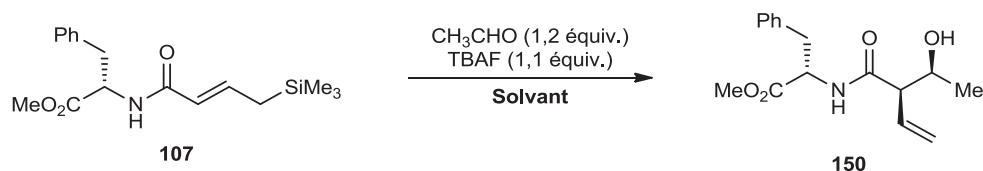
Tableau 48 : Influence de la température sur la régénération des ions fluorures.

Ces résultats semblent indiquer que l'alcoolate formé n'est pas suffisamment nucléophile à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour attaquer le Me_3SiF et ainsi permettre l'utilisation d'une quantité catalytique de TBAF dans cette réaction. Des résultats similaires ont été observés par Snieckus.¹⁸⁷

II.3.2. Etude des paramètres de la réaction

Les autres paramètres de cette réaction ont également été étudiés, à commencer par le solvant. Notre réaction type a donc été utilisée pour tester un panel de solvant, en utilisant le TBAF comme source d'ions fluorures.

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation du THF comme solvant de la réaction est le meilleur choix. En effet, il permet une réaction très rapide, totale après 10 minutes, et de très bonnes sélectivités *syn/anti* ainsi que des rapports diastéréoisomériques très bons (Tableau 49, entrée 1). La réaction dans Et₂O n'a pu être réalisée qu'à une température de -30 °C, le TBAF étant insoluble en dessous, l'augmentation de la température a eu pour conséquence d'entraîner une baisse de la diastéréosélectivité (Tableau 49, entrée 2). Les mêmes conditions appliquées dans l'acétonitrile à -40 °C, limite de solidification de ce solvant, ont également conduit à une baisse de sélectivité (Tableau 49, entrée 3). Un très bon rendement de 74% a été obtenu en utilisant l'acétone comme solvant. Bien que très peu usuel pour les réactions d'allylation, son utilisation nous a permis d'obtenir de très bonnes diastéréosélectivités de l'ordre de 8,5:1, de plus nous avons pu mettre en évidence la chimiospécificité de cette réaction (Tableau 49, entrée 4). En revanche, la cinétique s'est trouvée ralentie dans ce cas. Le dichlorométhane et le toluène ont présenté des réactivités similaires ne permettant pas d'observer de diastéréosélectivités significatives (Tableau 49, entrées 5-6). Enfin, un mélange DMF/acétone, permettant d'atteindre la température de -78 °C a conduit à une diminution de la sélectivité observée (Tableau 49, entrée 7). Le THF étant le meilleur solvant pour réaliser cette réaction, nous avons abaissé la température réactionnelle à -100 °C. Ce dernier essai n'a pas permis d'obtenir une augmentation de l'excès diastéréoisomérique, pour l'alcool **150**, par rapport aux -78 °C des conditions précédentes (Tableau 49, entrée 8).

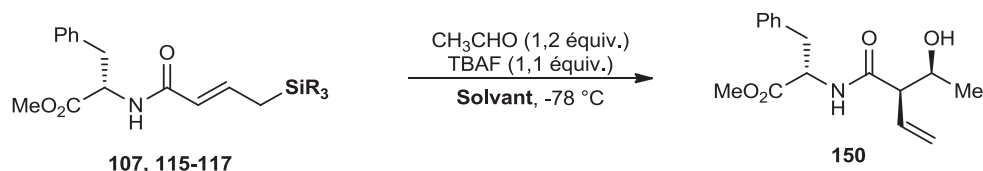


Entrée	Solvant	T (°C)	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.
1	THF	-78	10 min	77	10:1	10:1
2	ET ₂ O	-30	1 h	61	3,5:1	5:1
3	CH ₃ CN	-40	45 min	61	4:1	6:1
4	Acétone	-78	30 min	74	8,5:1	10:1
5	CH ₂ Cl ₂	-78	2 h	50	1,5:1	1:1
6	Toluène	-78	1 h	60	1:1	1:1
7	DMF/acétone (2:1)	-78	1 h	59	5,5:1	5:1
8	THF	-100	20 min	74	10:1	10:1

Tableau 49 : Criblage de solvant.

L'influence de la nature des groupements portés sur l'atome de silicium sur la réactivité de ces composés a également été étudiée. Différents allylsilanes ont donc été introduits comme partenaire de la réaction d'allylation et leur réactivité a été observée dans les deux meilleurs solvants pour cette réaction, le THF et l'acétone.

En prenant pour référence le cas où le silicium porte trois groupements méthyles (Tableau 50, entrées 1-2), nous avons pu mettre en évidence l'influence de ces groupements, à la fois sur la réactivité et la diastéréosélectivité de cette réaction. En effet, lorsque le silicium porte trois groupements éthyles, une chute de l'excès diastéroisomérique à 5:1 dans le THF et à 7,5:1 dans l'acétone a été observée (Tableau 50, entrées 3-4). De plus, les temps de réaction ont été également allongés. Le composé **116** portant un motif tri-*isopropylsilyl* n'a présenté aucune réactivité dans cette réaction d'allylation diastéréosélective, phénomène probablement lié au fort encombrement stérique présent sur l'atome de silicium (Tableau 50, entrées 5-6). L'utilisation de groupements phényles **117** a permis d'obtenir l'alcool **150** avec cependant une baisse de la sélectivité *syn/anti*. De plus cette réaction a présenté un taux de conversion limité de 65%, dans chacun des solvants utilisés et malgré des temps de réaction longs (Tableau 50, entrées 7-8). Dans chaque cas, le ratio diastéroisomérique, mesuré entre les deux diastéroisomères *syn*, est supérieur à 10:1.



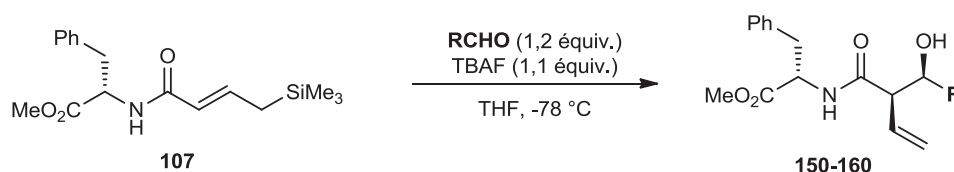
Entrée	Silane	R	Solvant	<i>t</i>	Conv. (%)	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.
1	107	Me	THF	10 min	100	77	10:1	10:1
2			acétone	30 min	100	74	8,5:1	10:1
3	115	Et	THF	6 h	100	71	5:1	10:1
4			acetone	6 h	90	69	7,5:1	10:1
5	116	<i>i</i> -Pr	THF	9 h	0	0	/	/
6			acetone	9 h	0	0	/	/
7	117	Ph	THF	2 h	65	42	2,5:1	10:1
8			acetone	6 h	65	48	2,5:1	10:1

Tableau 50 : Influence des groupements portés par le silicium.

Nous avons ainsi pu déterminer les meilleures conditions opératoires pour réaliser cette réaction d'allylation. Afin de pouvoir étendre cette réaction à d'autres substrats, nous avons réalisé un criblage de différents aldéhydes aromatiques ou aliphatiques en utilisant le composé silylé dérivé de la phénylalanine **107**.

Nous avons pu remarquer une faible sélectivité dans le cas d'aldéhydes aromatiques. En effet, l'utilisation de benzaldéhyde, de 4-méthoxybenzaldéhyde ou de 4-chlorobenzaldéhyde a conduit, dans chaque cas, aux produits désirés **151-153** avec une sélectivité *syn/anti* de 2:1 et de bons rendements (Tableau 51, entrées 1-3). Le même comportement a été observé dans le cas d'aldéhydes α,β -insaturés comme le cinnamaldéhyde ou le crotonaldéhyde présentant respectivement des diastéréosélectivités de 1:1 et 2:1 (Tableau 51, entrées 4-5). Dans tout ces cas, les rapports diastéréoisomériques ont été estimés à 2:1 dans le cas d'aldéhydes aromatiques et 3:1 pour les aldéhydes α,β -insaturés. Concernant les aldéhydes aliphatiques, bien que plus faibles que dans le cas de l'acétaldéhyde, les sélectivités *syn/anti* se sont révélées intéressantes. L'hexanal a permis l'obtention de l'alcool **156** avec un bon rendement de 76% et un bon excès de 5:1 en faveur du couple de diastéréoisomères *syn* (Tableau 51, entrée 7). L'*isobutyraldéhyde* et l'*isovaléraldéhyde* ont présenté de bonnes sélectivités respectivement de 4:1 et 6:1 (Tableau 51, entrées 8-9). L'utilisation de l'hydrocinnamaldéhyde

dans cette réaction a permis d'isoler le produit **159** avec un très bon rendement de 81%, en revanche nous avons constaté une baisse de la sélectivité (Tableau 51, entrée 10). Enfin, l'aldéhyde substitué par un groupement cyclohexyle n'a pas présenté de sélectivité *syn/anti*, cependant le rapport diastéréoisomérique de chaque couple de diastéréoisomères a été mesuré à 5:1 (Tableau 51, entrée 11).



Entrée	Aldéhyde	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit
1		30 min	73	2:1	2:1	151
2		30 min	71	2:1	2:1	152
3		30 min	74	2:1	2:1	153
4		30 min	69	1:1	3:1	154
5		30 min	71	2:1	3:1	155
6		10 min	77	10:1	10:1	150
7		15 min	76	5:1	4:1	156
8		15 min	74	4:1	4:1	157
9		15 min	76	6:1	4:1	158
10		15 min	81	3:1	3:1	159
11		30 min	68	1:1	5:1	160

Tableau 51 : Criblage d'aldéhydes.

Nous avons décidé de vérifier les configurations absolues des centres créés en les comparant avec ceux obtenus dans le cas où l'inducteur chiral utilisé est une oxazolidinone. Rappelons que dans ce cas, le diastéréoisomère majoritaire obtenu **145** présente une

configuration comparable à un type "syn-non-Evans". L'auxiliaire chiral a été clivé par le mélange LiOH/H₂O₂ permettant d'obtenir l'acide carboxylique correspondant, puis une réaction de couplage peptidique dans les conditions classiques a permis d'obtenir le β -hydroxyamide **150** semblable à celui obtenu à partir de l'allylsilane dérivés de la phénylalanine **107** mais correspondant au diastéréoisomère *syn* minoritaire obtenu par cette réaction. Cette réaction nous a permis de mettre en évidence une corrélation directe entre la configuration absolue du réactif portant le motif allyltriméthylsilane et celles des alcools obtenus. Ainsi, qu'il s'agisse d'une oxazolidinone ou d'un amino ester, un carbone asymétrique de configuration (*S*) en position α de l'azote fournira le diastéréoisomère (2*R*, 3*S*) et lorsque la configuration est (*R*), le diastéréoisomère obtenu est de configuration (2*S*, 3*R*) (Schéma 110).

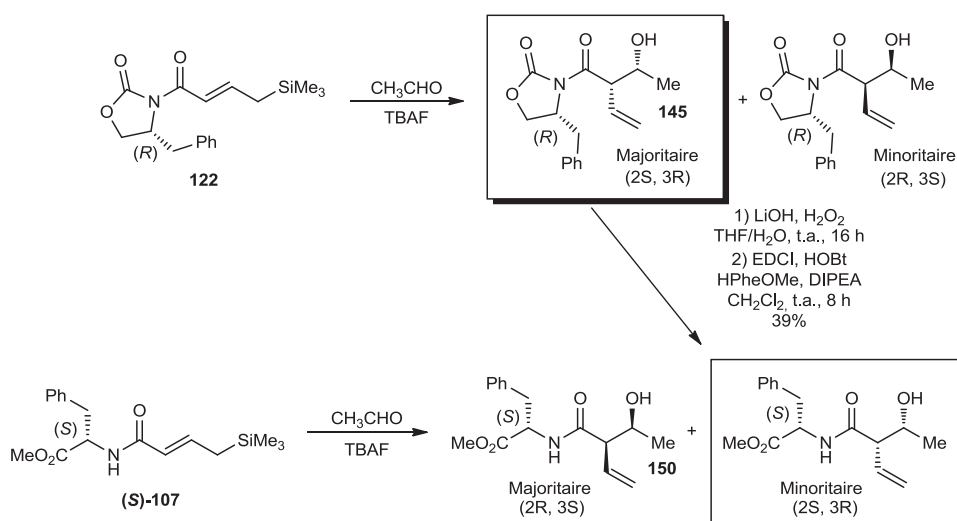


Schéma 110

Nous avons ensuite étudié les différents paramètres liés à la nature de notre composé silylé. En effet, notre inducteur possède différentes caractéristiques pouvant influencer la diastéréosélectivité de cette réaction, un centre stéréogène de configuration (*S*), un alcène de configuration (*E*), une fonction amide secondaire ainsi qu'une fonction ester.

Dans un premier temps, cette réaction a été réalisée en utilisant le composé silylé (*R*)-**107** dérivé de la phénylalanine non naturelle de configuration absolue (*R*). Comme attendu, la réaction a conduit, en un temps identique, à l'alcool **150** énantiomère de celui obtenu à partir du silane **107** de configuration (*S*) avec le même rapport diastéréoisomérique (Schéma 111).

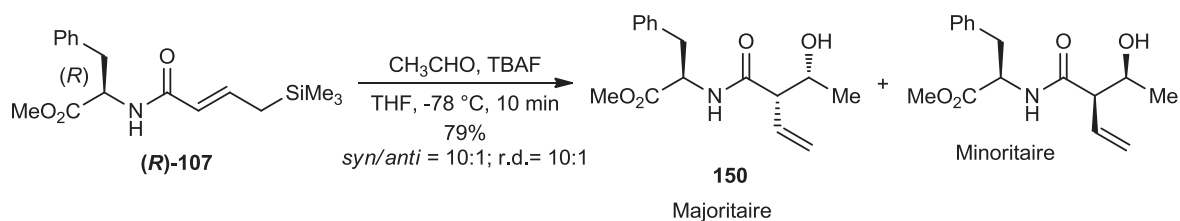


Schéma 111 : Influence de la chiralité de l'allylsilane fonctionnalisé.

L'étude de l'influence de la géométrie de la double liaison dans cette réaction s'est révélée plus délicate en raison de la très grande sélectivité *Z/E* de la réaction de métathèse croisée nécessaire à l'obtention des composés silylés. Cependant nous avons pu, en réalisant cette réaction sur une échelle importante, isoler une quantité suffisante de l'isomère **(Z)-107** qui a ensuite été engagé dans la réaction d'allylation. Nous avons obtenu un résultat similaire au cas de l'isomère *E* et des diastéréosélectivités identiques montrant ainsi le caractère diastéroconvergent de cette réaction d'allylation. (Schéma 112). Il faut cependant noter que dans ce cas, la réaction s'est trouvée ralentie.

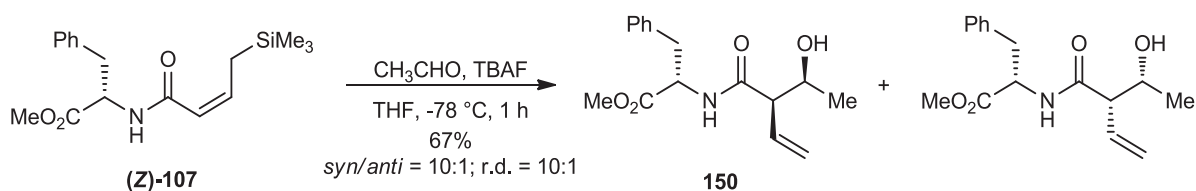


Schéma 112 : Influence de la géométrie de l'allylsilane fonctionnalisé.

Nous avons ensuite envisagé l'utilisation du composé **120** portant, non plus un amide secondaire possédant un N-H libre mais un amide tertiaire présentant un groupement méthyle sur l'atome d'azote. Ce nouveau composé a été introduit comme partenaire de la réaction d'allylation induite par le TBAF. La réaction a conduit aux produits désirés avec une cinétique réactionnelle ralentie. Nous avons également pu noter une baisse significative de l'excès diastéroisomérique, estimé dans ce cas à 4:1 semblant indiquer une participation du proton libre de l'amide dans le transfert de la chiralité (Schéma 113).

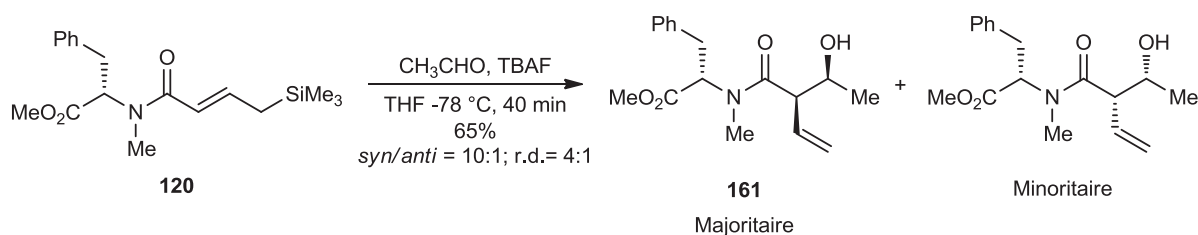


Schéma 113 : Influence du proton de l'amide.

Concernant le dernier point à étudier, à savoir l'influence de l'ester, les travaux préalablement publiés n'ont pas montré d'influence particulière concernant la nature de l'ester, méthylique ou éthylique.²⁰⁰ Nous avons donc envisagé d'étudier l'influence du carbonyle de l'ester dans le transfert de l'information chirale. Nous avons alors synthétisé rapidement le composé silylé **163**, ne portant plus de carbonyle, en quatre étapes à partir de l'ester méthylique de la phénylalanine commerciale (Schéma 114).²²³

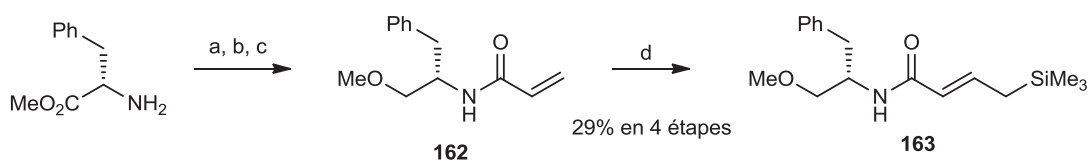


Schéma 114: Conditions: (a): NaBH₄, EtOH/H₂O, 65 °C, 16 h. (b): KH/MeI, THF, 0 °C-t.a., 6 h. (c): AcryloylCl/*i*-Pr₂Net, CH₂Cl₂, -20 °C, 1 h. (d): Hoveyda-Grubbs 2nd Gén./AllylSiMe₃, CH₂Cl₂, t.a., 6 h.

Ce composé a alors été utilisé comme partenaire de la réaction d'allylation dans nos conditions classiques. L'alcool correspondant **164** a été obtenu avec un bon rendement. Cependant, bien que la sélectivité *syn/anti* demeure inchangée, il est apparu que l'élimination du carbonyle de l'ester conduit à une perte totale de l'information chirale, l'alcool étant obtenu sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères *syn* en proportion 1:1 (Schéma 115).

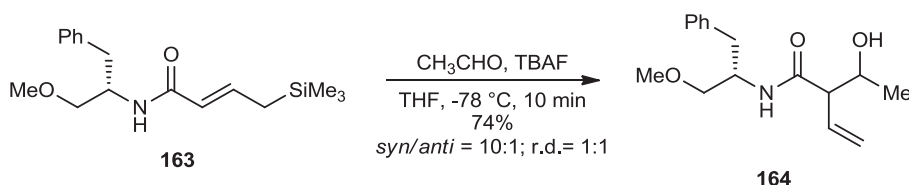


Schéma 115 : Influence de l'ester.

II.3.3. Modèle proposé pour la réaction d'allylation

Pour cette réaction d'allylation induite par le TBAF, nous pouvons envisager plusieurs mécanismes réactionnels. Après activation par le TBAF, une espèce de type silicium pentavalent est formée possédant un caractère acide de Lewis qui permet l'activation de l'aldéhyde. La réaction d'allylation peut alors se produire via un état de transition à six centres de type chaise, communément admis dans les allylations utilisant des bases de Lewis. Dans ce

²²³ Yamamoto, K.; Iijima, M.; Ogimura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3711-3714.

cas, la stéréochimie relative est dépendante de la géométrie de la double liaison. L'isomère *E* aboutira aux alcools homoallyliques *syn*. Dans le cas de l'isomère *Z*, les produits obtenus seraient de stéréochimie relative *anti*, cependant le fort encombrement stérique lié à l'aminoester peu provoquer un changement d'orientation de l'aldéhyde conduisant aux composés *syn* (Schéma 116).

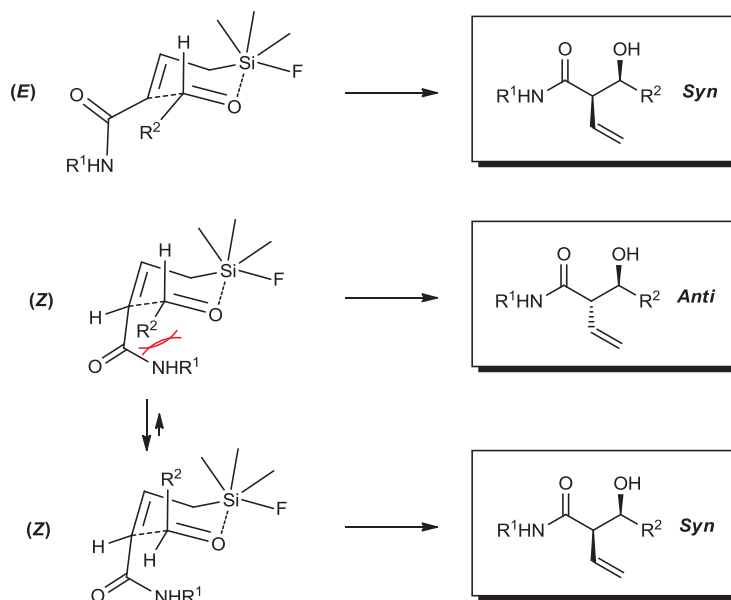


Schéma 116 : États de transition fermés de type chaise.

Une autre approche peut être envisagée pour cette réaction. Il s'agit d'un mécanisme dans lequel, le proton de l'amide en engagé dans une liaison hydrogène avec le carbonyle de l'aldéhyde. Bien que cet état de transition puisse être écrit sous la forme d'un cycle à six centres de type chaise, il s'agit d'un état de transition ouvert permettant des réactions diastéroconvergentes. Les produits obtenus majoritairement sont de configuration relative *syn* par minimisation des interactions défavorable dans cet état de transition de type synclinal (Schéma 117).

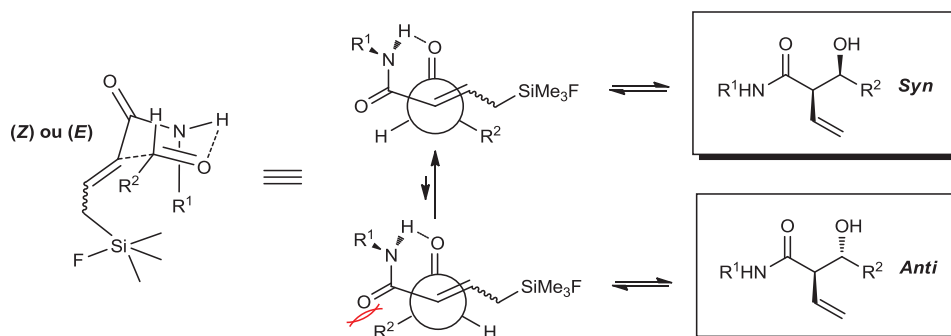


Schéma 117 : États de transition ouverts.

Concernant l'influence de la chaîne latérale sur la stéréochimie des alcools homoallyliques obtenus, nous pouvons envisager la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le proton de l'amide et le carbonyle de l'ester. Cette liaison a pour effet de rigidifier le système et d'induire une sélection faciale par minimisation des contraintes stériques conduisant aux composés de configurations relatives *syn* majoritaires (Schéma 118).

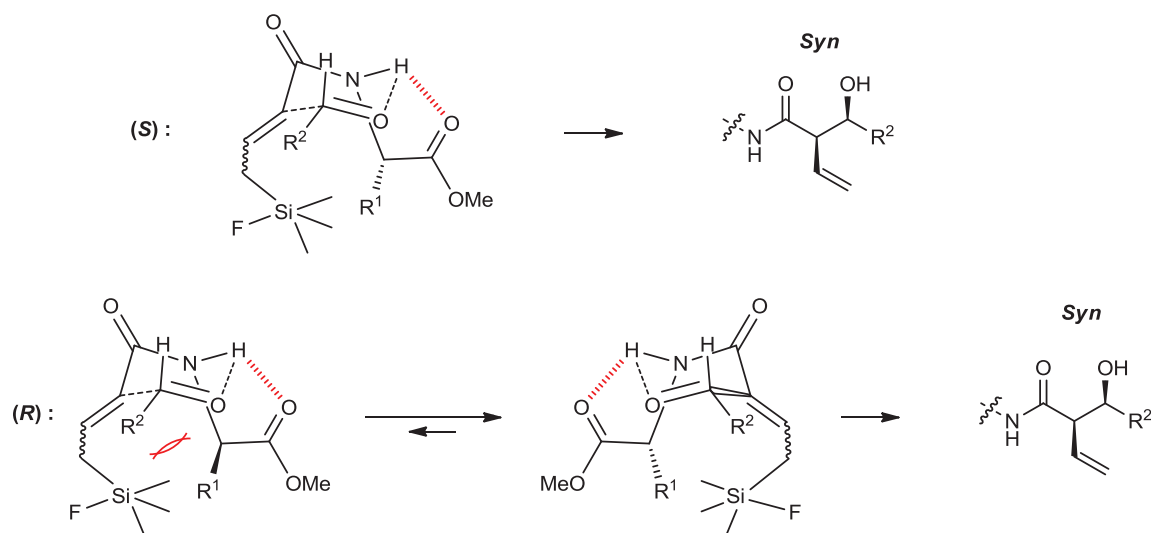


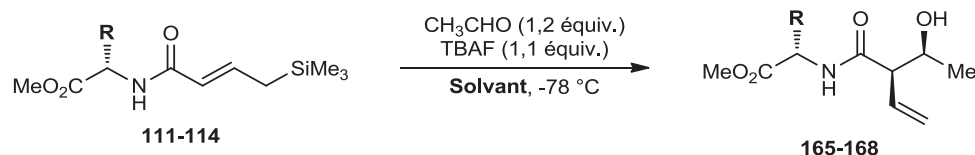
Schéma 118 : Influence de la chaîne latérale sur la stéréochimie.

II.3.4. Influence de la chaîne latérale

Afin de déterminer l'influence de la chaîne latérale du résidu d'acide aminé sur la diastéréosélectivité observée, nous avons testé cette réaction entre différents allylsilanes, portant des chaînes latérales de nature variée, activés par les ions fluorures, et l'acétaldéhyde dans les deux meilleurs solvants que sont le THF et l'acétone.

La nature de la chaîne latérale est importante pour obtenir des diastéréosélectivités élevées. En effet, le dérivé de la méthionine a présenté un rapport *syn/anti* estimé à 8,5:1 avec un rendement de 90% (Tableau 52, entrée 1), et le dérivé *O*-protégé de la sérine a permis d'isoler l'alcool **166** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères de rapport 5,5:1 en faveur des produits *syn* après des temps de réaction plus longs (Tableau 52, entrée 3-4). Une chaîne latérale correspondant à l'aspartate a pu être utilisée pour obtenir le produit désiré **167** avec de très bons rendements et une diastéréosélectivité variable de 5,5:1 dans le THF et 7,5:1 en utilisant l'acétone comme solvant (Tableau 52, entrées 5-6). Dans le cas du dérivé du

tryptophane **114**, les temps de réaction ont été parmi les plus longs observés, et les rendements les plus modestes. Les diastéréosélectivités dans ce cas-ci ont présenté une chute importante, mesurées à environ 2,5:1 (Tableau 52, entrées 7-8). Ces observations peuvent être dues à des interactions de type acide-base de Lewis entre le N-H indolique et l'intermédiaire silylé pentavalent. Les rapports diastéréoisomériques observés entre les diastéréoisomères *syn* sont très bons de l'ordre de 9:1 en moyenne.



Entrée	R (Silane)	Solvant	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit
1	CH ₂ CH ₂ SMe	THF	35 min	90	8,5:1	10:1	<p style="text-align: center;">165</p>
2	(112)	acétone	40 min	91	8,5:1	10:1	
3	CH ₂ OTBDPS	THF	60 min	83	5,5:1	8:1	<p style="text-align: center;">166</p>
4	(111)	acétone	60 min	81	5,5:1	8:1	
5	CH ₂ CO ₂ Me	THF	15 min	88	5,5:1	8:1	<p style="text-align: center;">167</p>
6	(113)	acétone	25 min	94	7,5:1	9:1	
7	CH ₂ -(3-indoyl)	THF	45 min	47	2,5:1	8:1	<p style="text-align: center;">168</p>
8	(114)	acétone	90 min	57	2,6:1	8:1	

Tableau 52 : Influence de la chaîne latérale.

Les stéréosélectivités observées restent importante pour la majorité des chaînes latérales montrant la grande flexibilité de notre méthodologie d'allylation.

II.4. Cas des aldéhydes chiraux: étude du transfert de l'information chirale

Après avoir étudié la réactivité des allylsilanes fonctionnalisés dans les réactions d'allylation, nous avons décidé d'approfondir notre étude en envisageant le cas d'aldéhydes chiraux. En effet, lors des réactions d'allylations et plus généralement lors d'additions d'espèces nucléophiles, la stéréochimie du ou des centres nouvellement créés peut être

contrôlée par l'espèce portant l'information chirale (Schéma 119). Dans le premier cas où seul l'aldéhyde est porteur de chiralité, l'addition est régie par les modèles classiques d'induction, Felkin-Ahn²²⁴ et Cram²²⁵ pour les inductions 1,2, Reetz-Cram²²⁶ et Evans²²⁷ pour les inductions 1,3. Dans chacun des cas, le résultat peut être modifié suivant la présence de groupements polaire ou coordinants.

L'induction dans le cas d'allylmétaux chiraux est variable suivant la position du centre inducteur. Dans le cas d'allylsilanes substitués en position α , la chiralité est directement transférée sur le substrat.²²⁸

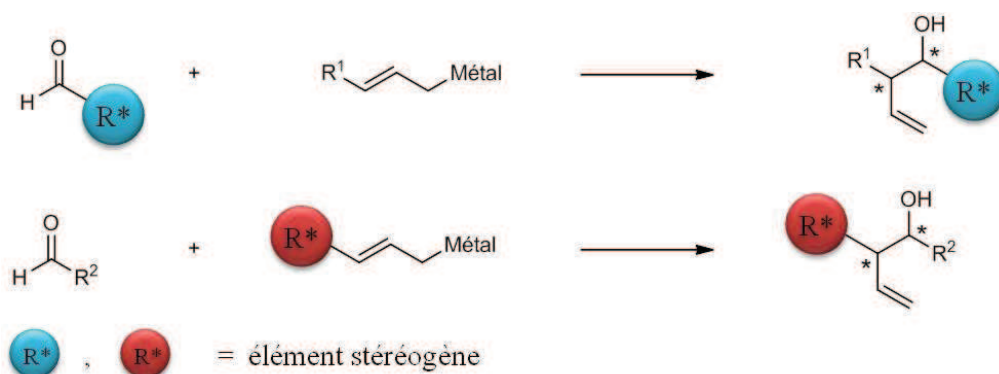


Schéma 119 : Induction asymétrique par contrôle du réactif ou du substrat.

Dans le cas où les deux espèces réactives portent un élément stéréogène, le contrôle de la stéréochimie peut être assuré soit par le substrat, soit par l'espèce organométallique, ou plus généralement par l'espèce nucléophile, on parle de contrôle substrat-inducteur (Schéma 120).

²²⁴ a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199-2204. b) Ahn, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6146-6147. c) Ahn, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, 1, 61-70.

²²⁵ Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828-5825.

²²⁶ a) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 729-732. b) Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4011-4018.

²²⁷ a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537-8540. b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343.

²²⁸ a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Ito, H.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4962-4963. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4963-4965.

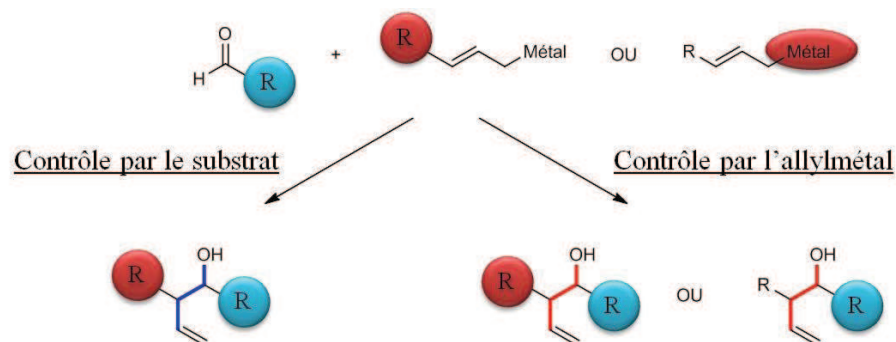


Schéma 120 : Réaction diastéréosélective dans le cas où les deux partenaires portent la chiralité.

Il existe également des cas pour lesquels la stéréochimie de chaque partenaire de la réaction peut permettre d'augmenter la sélectivité lorsque les géométries peuvent être appariées, on parle alors d'effet "match". Dans le cas contraire, le changement de configuration d'un des réactifs peut conduire à de faibles diastéréosélectivités par un effet "mismatch" (Schéma 121).

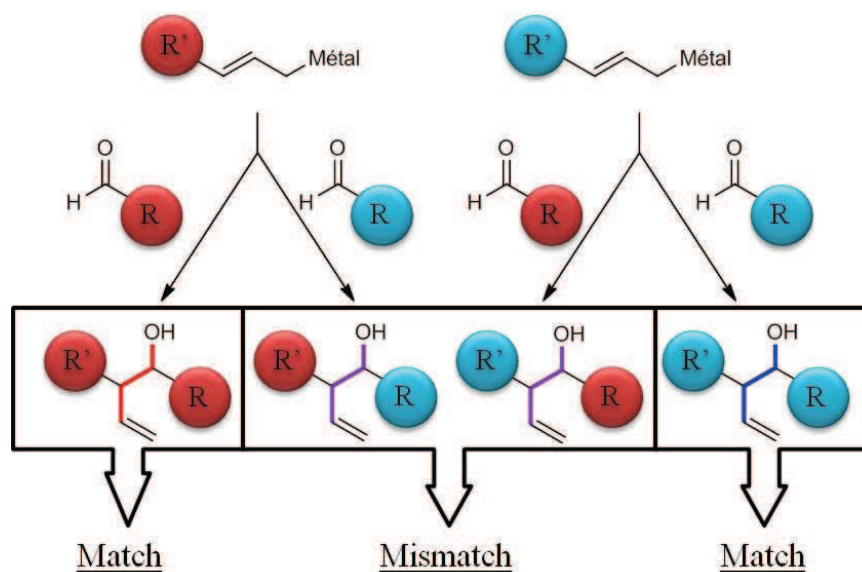


Schéma 121 : Double diastéréosélection.

Nous avons vu précédemment que la stéréosélectivité dans le cas d'aldéhydes simples est assurée par un contrôle 1,4 du centre stéréogène de l'aminoester. Nous nous sommes donc intéressés au cas du contrôle de la stéréosélectivité en utilisant des aldéhydes chiraux de type β -hydroxyaldéhydes. Afin de déterminer, dans ce cas, quel est le partenaire imposant le contrôle de la stéréochimie lors de l'allylation, nous avons décidé d'étudier le comportement

d'aldéhydes portant un groupement hydroxyle protégé par un groupement silylé en position 3. En effet, l'utilisation de ce type d'aldéhyde permet de déterminer aisément les configurations absolues de chacun des centres stéréogènes en réalisant la déprotection du groupement silylé et en convertissant les diols 1,3 obtenus en acétonides. L'étude des déplacements chimiques de ces acétonides nous donne accès à la stéréochimie relative *syn/anti* entre les deux hydroxyles. Notre choix s'est porté sur l'aldéhyde **169** dont les deux énantiomères (*R*) et (*S*) ont été rapidement synthétisés respectivement à partir du (*S*)-Glycidol et du (*R*)-Glycidol disponibles commercialement (Schéma 122).²²⁹

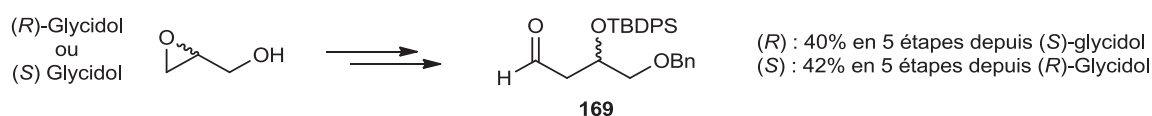


Schéma 122

L'analyse des déplacements chimiques des atomes de carbones de ces acétonides permet d'avoir accès à la stéréochimie relative *syn/anti* des diols 1,3. En effet, les acétonides de diols 1,3 forment des structures cycliques à six centres se présentant sous deux conformations: une conformation de type chaise pour les diols 1,3 *syn* et une conformation de type bateau-tordu pour les diols 1,3 *anti*. Dans ces conformations les déplacements chimiques correspondant aux deux groupements méthyles ainsi que du carbone quaternaire sont caractéristiques d'une des deux formes. Dans la configuration chaise, l'un des deux méthyles se trouve en position équatoriale et présente un déplacement de 30 ppm, l'autre se situant en position axiale présente un déplacement de 19,6 ppm. Pour la configuration bateau-tordu, les deux méthyles sont dans le même plan et équivalents, ils ont une valeur de déplacement chimique de 24,6 ppm. Les carbones quaternaires diffèrent également, se situant en dessous de 100 ppm pour les acétonides de diols *syn* et au delà de 100 ppm pour les diols *anti* (Schéma 123).²³⁰

²²⁹ Jewett, J. C.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8682-8685.

²³⁰ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17.

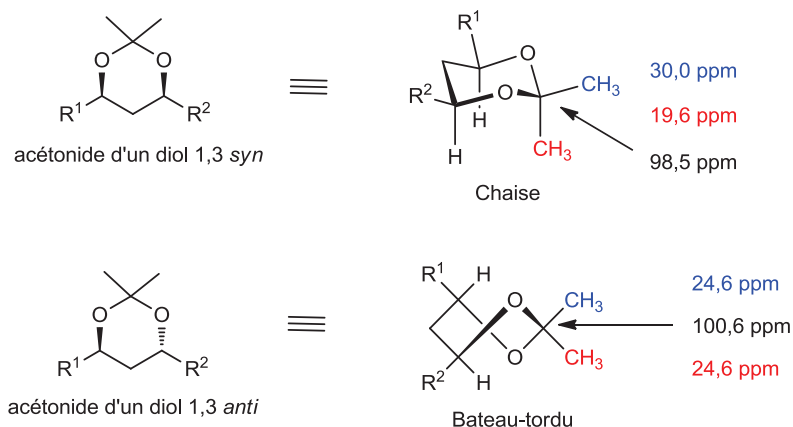


Schéma 123 : Déplacements chimiques dans les acétonides.

Concernant les aldéhydes chiraux portant un hydroxyle protégé sous forme silylée en position 3, il a été décrit que l'addition d'espèces nucléophiles non chirales conduit à l'obtention majoritaire du diol 1,3 *anti*. Dans l'exemple de Batey illustré ci-dessous, l'allyltrifluoroborate de potassium **L134** est additionné sur l'aldéhyde chiral **L133**. Dans ce cas, le contrôle 1,3 du substrat entraîne la formation du diol 1,3 *anti* (Schéma 124).²³¹

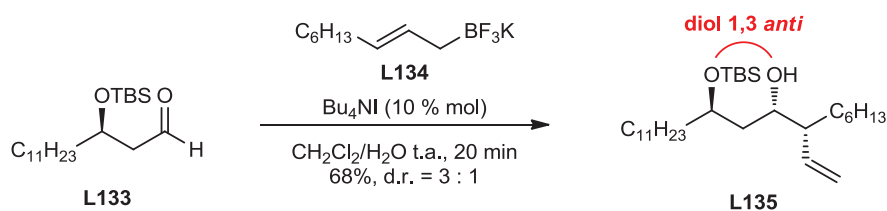


Schéma 124

Afin de déterminer si dans notre réaction d'allylation la stéréochimie obtenue résulte d'un contrôle 1,3 du substrat ou d'un contrôle 1,4 de l'allylsilane, nous avons utilisé l'aldéhyde **169** comme partenaire de la réaction. Dans le cas d'un contrôle 1,3 de l'aldéhyde chiral, les produits majoritaires obtenus devraient posséder un motif diol 1,3 de relation *anti* pour les deux énantiomères de l'aldéhyde **169** (Schéma 125).

²³¹ Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8051-8055.

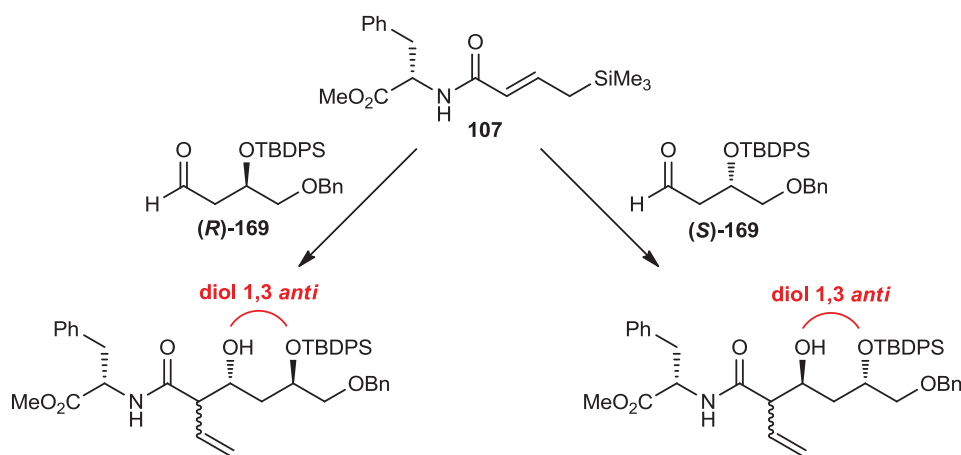


Schéma 125 : Produits attendus dans le cas d'un contrôle 1,3 de l'aldéhyde.

Nous avons donc, dans un premier temps, réalisé l'addition de l'allylsilane fonctionnalisé **107** sur l'aldéhyde chiral **(S)-169**, dans nos conditions classiques d'activation par le TBAF. Dans ces conditions nous pouvons obtenir quatre diastéréoisomères. Deux diastéréoisomères présentant une relation *syn* entre les substituants en positions 1 et 2 et deux présentant une relation *anti*. En vue de déterminer la configuration absolue de chacun des centres créés lors de cette réaction, les différents produits ont été déprotégés par le TBAF puis les diols 1,3 ont été convertis en acétonides **171** par traitement au 2,2-diméthoxypropane en présence d'acide camphosulfonique. Au sein d'un même couple de diastéréoisomères, les acétonides présentent des relations différentes entre les substituants des positions 2 et 4, l'équivalent de diol 1,3 est soit *syn* soit *anti* (Schéma 126).

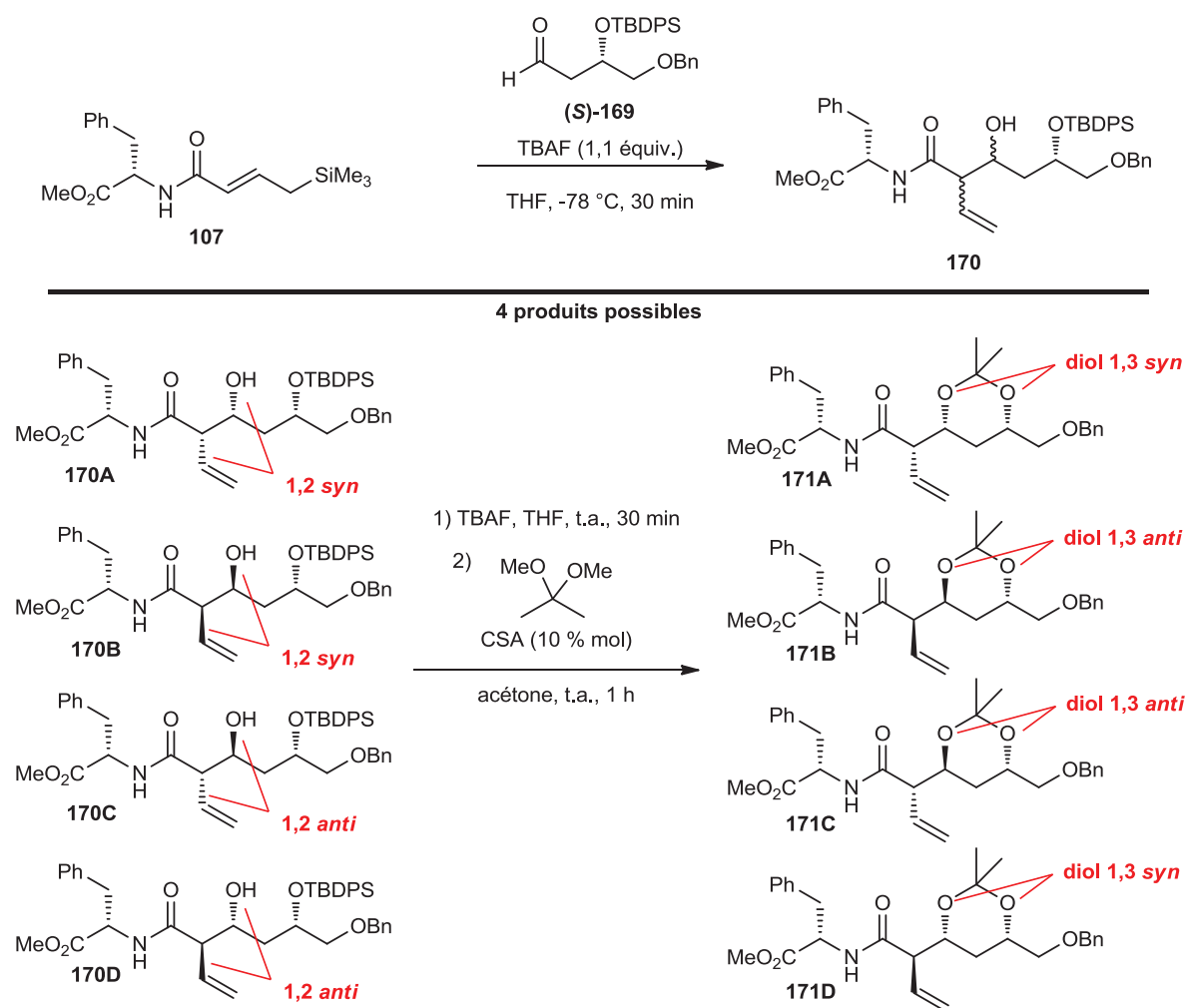


Schéma 126

L'analyse des déplacements chimiques en RMN ^{13}C des acétonides formés permet d'avoir accès à la stéréochimie de chacun des centres créés. En effet, comme expliqué dans le Schéma 123, le carbone quaternaire de l'acétonide d'un diol 1,3 *anti* présentera un déplacement chimique supérieur à 100 ppm (composés **171B** et **171C**) tandis que celui d'un diol 1,3 *syn* sera inférieur à 100 ppm (composés **171A** et **171D**). Dans l'agrandissement du spectre RMN ^{13}C illustré en Figure 39, nous pouvons remarquer que le composé majoritaire présente un déplacement chimique de 100,8 ppm, caractéristique d'un acétonide de diol 1,3 *anti*, nous remarquons également deux signaux à 99,0 et 98,9 ppm correspondants aux deux acétonides *syn*. Les alcools homoallyliques issus de la réaction d'allylation présentant majoritairement une relation 1,2 *syn* entre les deux substituants des positions 2 et 3, nous pouvons déterminer la configuration absolue du produit majoritaire comme étant celle du composé **171B**.

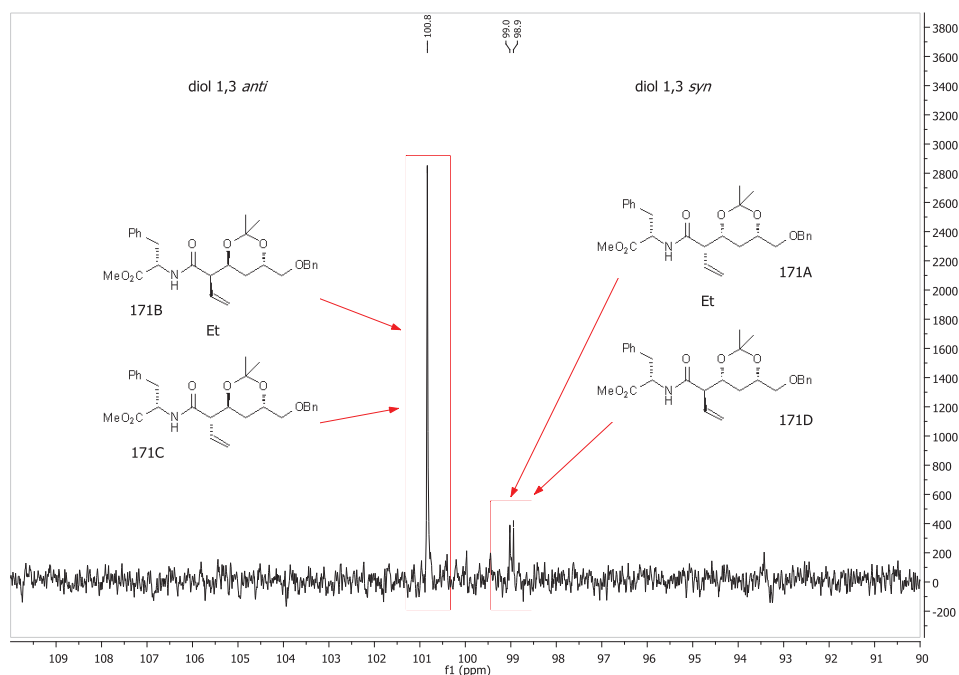
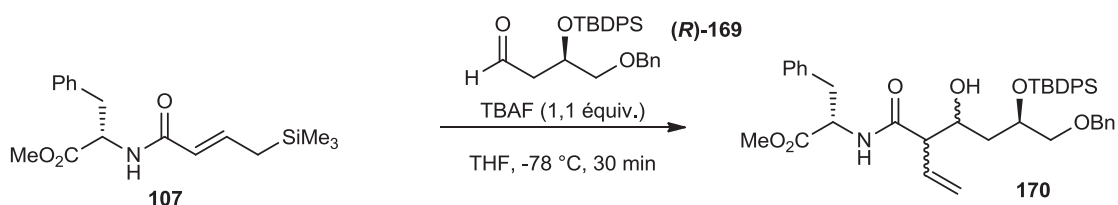


Figure 39 : Agrandissement du spectre RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) des acétonides dans le cas de l'aldéhyde (S).

La même expérience, a été réalisée en utilisant l'énantiomère (*R*) de l'aldéhyde **169**. Comme dans le cas précédant, nous pouvons obtenir un couple de diastéréoisomères dans lequel l'acétonide du diol 1,3 présente une relation *syn* (composés **171B'** et **171C'**), ainsi qu'un couple pour lequel cette relation est *anti* (composés **171A'** et **171D'**) (Schéma 127).



4 produits possibles après conversion en acétonides

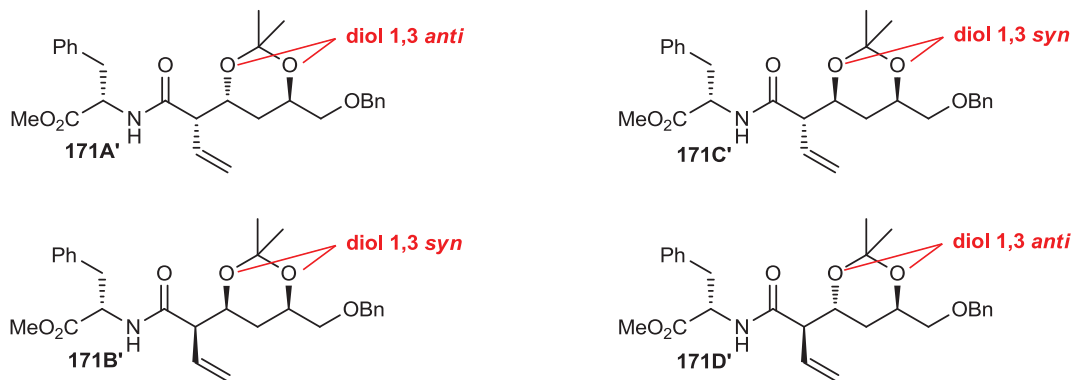


Schéma 127

Cette fois-ci, le spectre RMN ^{13}C des acétonides montre la présence d'un signal majoritaire à 99,1 ppm caractéristique de l'acétonide d'un diol 1,3 *syn*. Nous remarquons la présence de deux autres signaux à 101,0 et 100,8 ppm correspondants aux deux composés **171A'** et **171D'** dans lesquels l'acétonide du diol 1,3 présente une relation *anti*. Bien que dans ce cas le rapport diastéréoisomérique soit moins important en raison d'un effet "mismatch", nous pouvons néanmoins identifier le composé majoritaire comme étant le produit **171B'** en raison du caractère *syn* sélectif de la réaction d'allylation (type II) (Figure 40).

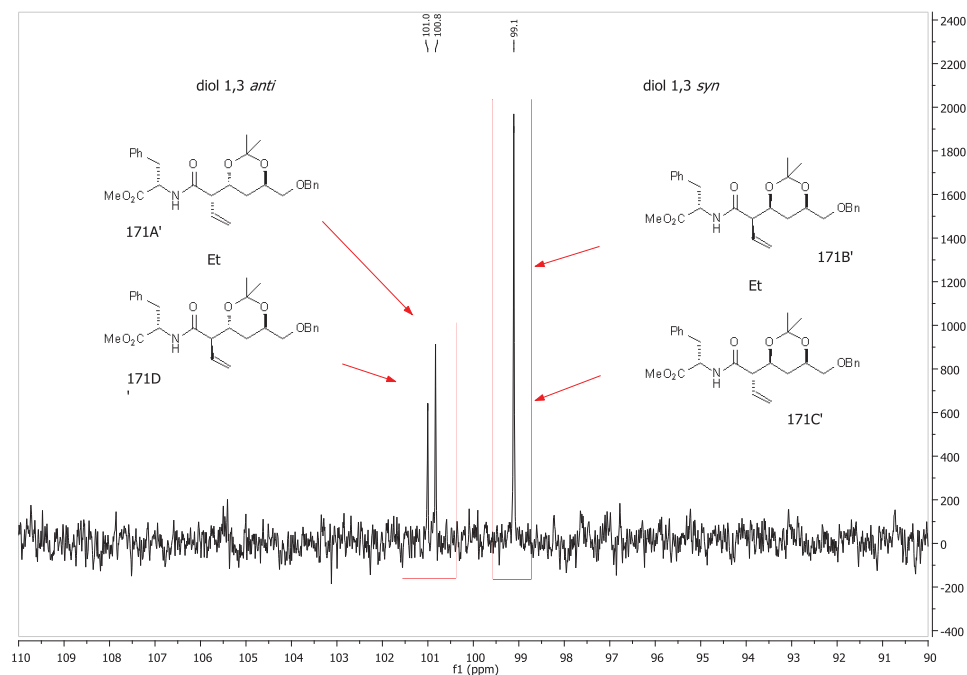


Figure 40 : Agrandissement du spectre RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) des acétonides dans le cas de l'aldéhyde (*R*).

Quelle que soit la configuration absolue de l'aldéhyde, le motif alcool homoallylique conserve la même configuration absolue (Schéma 128). Ces observations excluent la présence d'un contrôle 1,3 de l'aldéhyde et attestent que le transfert de l'information chirale dans cette réaction est contrôlé en 1,4 par l'allylsilane **107**, bien que ce contrôle soit plus éloigné. Ces résultats complètent les observations de Panek montrant que l'utilisation d'allylsilanes chiraux, portant l'information chirale en α du silicium, surpasse une éventuelle induction 1,3.²³²

²³² Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476.

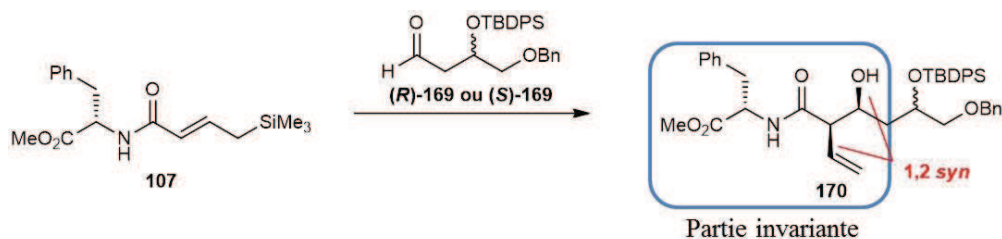
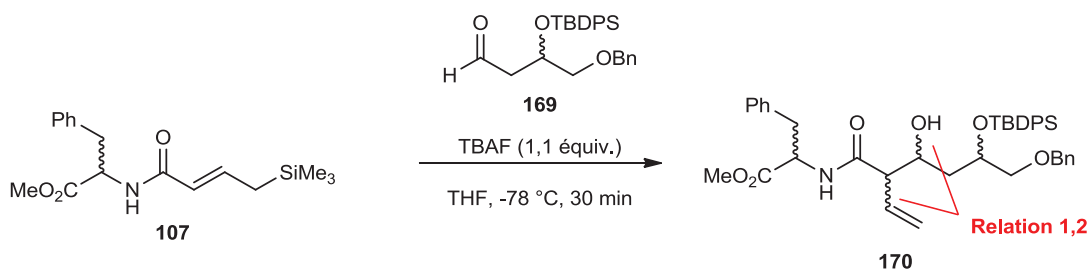


Schéma 128 : Stéréochimie invariante dans le cas d'aldéhydes chiraux.

Ces observations ont également été confirmées en utilisant l'énantiomère (*R*) de l'allylsilane **107**. De façon générale, chacune de ces réactions a présenté un bon rendement et de bonnes diastéréosélectivités lorsque les partenaires possèdent un centre chiral de même configuration absolue (Tableau 53, entrées 1 et 4). Ces diastéréosélectivités observées se sont avérées moins importantes dans le cas où les configurations du composé silylé et de l'aldéhyde **169** sont différentes, probablement en raison d'un effet "mismatch" (Tableau 53, entrées 2-3).²³³



Entrée	Allylsilane	Aldéhyde	Rdt. (%)	1,2 <i>syn/anti</i>	1,2 r.d.	Effet
1	(<i>S</i>)- 107	(<i>S</i>)- 169	81	7:1	8:1	Match
2	(<i>S</i>)- 107	(<i>R</i>)- 169	83	3:1	2:1	Mismatch
3	(<i>R</i>)- 107	(<i>S</i>)- 169	80	3:1	2:1	Mismatch
4	(<i>R</i>)- 107	(<i>R</i>)- 169	86	6:1	8:1	Match

Tableau 53 : Cas des aldéhydes chiraux.

Chaque diol 1,3 a été converti en acétonide et l'analyse de leurs déplacements chimiques atteste du contrôle 1,4 de l'allylsilane. Les valeurs des déplacements chimiques des acétonides majoritaires sont rapportées dans le Tableau 54.

²³³ Comme dans les cas précédents, les composés *syn* et *anti* ont été identifiés par analyse de la constante de couplage CH(α C=O)-CH(OH).

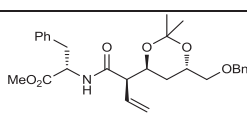
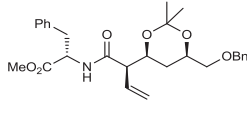
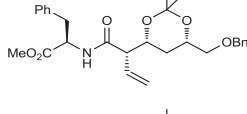
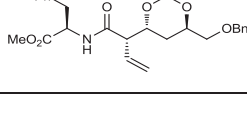
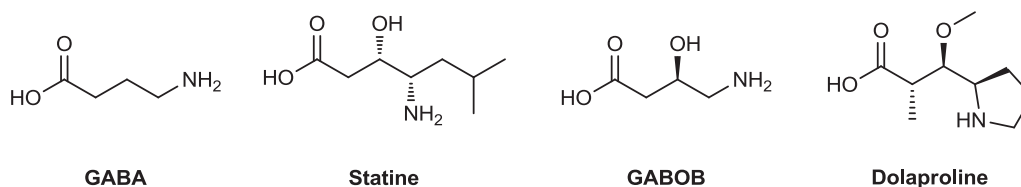
Entrée	Silane	Aldéhyde	δCH_3^1	δCH_3^2	δC_q	Triade	Produit maj.
1 ^a	(S)-107	(S)-169	24,6	24,6	100,8	syn-anti	
2 ^b	(S)-107	(R)-169	29,7	19,3	99,1	syn-syn	
3 ^b	(R)-107	(S)-169	29,7	19,3	99,1	syn-syn	
4 ^a	(R)-107	(R)-169	24,6	24,6	100,8	syn-anti	

Tableau 54 : Déplacements chimiques des acétonides majoritaires.

Notre allylsilane, en plus d'avoir la capacité de pouvoir être très fonctionnalisé et complexe, agit comme un allylmétal capable d'imposer le contrôle de la stéréochimie lors de la réaction d'allylation.

II.5. Cas des aldéhydes α -aminés

Nous avons envisagé l'utilisation de notre méthodologie d'allylation diastéréosélective en utilisant des aldéhydes α -aminés afin d'avoir accès à de nouvelles structures γ -peptidomimétiques, isostères des composés de type hydroxéthylène.²³⁴ Ces structures sont d'excellents analogues des neurotransmetteurs de type GABA comme la statine ou la dolaproline (Figure 41).²³⁵ Certains de ces analogues sont actuellement utilisés en tant qu'inhibiteurs en thérapie antiépileptique.²³⁶

Figure 41 : Analogues d'acides γ -aminés.

²³⁴ Pour des exemples de peptidomimétiques γ de type hydroxyéthylène, voir: a) Kempf, D. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3921-3926. b) Volonterio, A.; Bravo, P.; Corradi, E.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Vergani, B.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 245-252. c) Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, *4*, 603-622. d) Avan, I.; Hall, C. D.; Katritzky, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3575-3594.

²³⁵ Pour une revue sur la synthèse et l'application d'analogues de GABA, voir: Ordonez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3-99.

²³⁶ Petroff, O.-A. *Neuroscientist* **2002**, *8*, 562-573.

Ce type de motif est également très utilisé dans le domaine de la synthèse asymétrique en tant qu'auxiliaire chiral ou ligand.²³⁷ L'accès à ce type de structure requiert le développement de méthodologies de synthèse utilisant des α -amino aldéhydes (Schéma 129).²³⁸

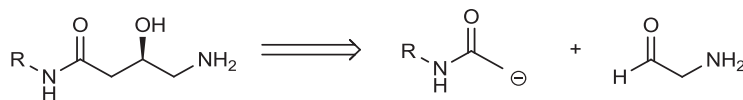


Schéma 129

Afin de déterminer quel aldéhyde serait le plus efficace pour obtenir ces structures peptidiques modifiées, nous avons testé différents aldéhydes aminés portant divers substituants sur l'atome d'azote. Ils ont été introduits comme partenaires de notre réaction d'allylation avec le composé de type γ -silylbut-2-énamide **107**. Nous avons d'abord testé les dérivés du glycinal ne possédant qu'un seul groupement protecteur, Boc ou benzyle, sur l'atome d'azote. Nous avons été surpris de constater que cette réaction ne se produit pas avec ces aldéhydes monoprotégés (Schéma 130).

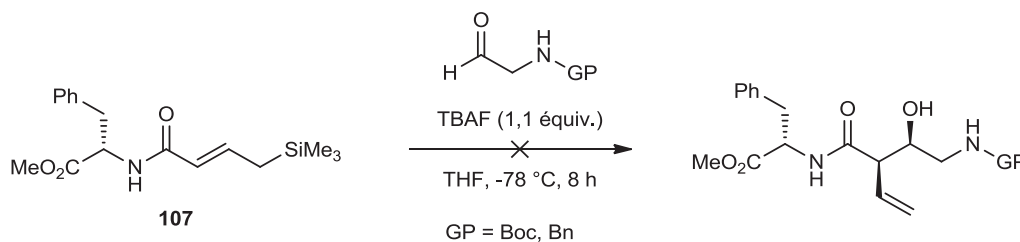


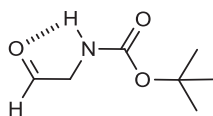
Schéma 130

Krische a montré, dans certains aldéhydes α -aminés monoprotégés, la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire pouvant rendre ces aldéhydes indisponibles pour interagir avec des espèces nucléophiles (Figure 42).²³⁹ Nous avons mis en évidence que pour réaliser cette réaction d'allylation, le carbonyle de l'aldéhyde ne doit pas être complexé par un acide de Lewis (Schéma 109), une liaison hydrogène intramoléculaire entraîne la même absence de réactivité.

²³⁷ a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875. b) Geoghegan, P.; O'Leary, P. *ACS Catal.* **2012**, 2, 573-591.

²³⁸ Pour une revue sur les aldéhydes α -aminés, voir: Karjalainen, O. K.; Koskinen, A. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4311-4326.

²³⁹ a) Jung, C. -K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17051-17056. b) Gryko, D.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2705-2711.

**Figure 42** : Liaison hydrogène intramoléculaire de le cas d'aldéhydes aminés.

Nous avons alors envisagé l'utilisation d'aldéhydes *N,N*-diprotégés. Il existe dans la littérature, de nombreux exemples d'allylation utilisant ce type d'aldéhydes α -aminés avec différents allylmétaux. Quelques versions diastéréosélectives ont été développées en utilisant par exemple le crotyltitanate dérivé du taddol (Tableau 55, entrée 1) ou le crotylborane de Brown (Tableau 55, entrée 2). On retrouve également un exemple en version énantiosélective utilisant un complexe chiral d'iridium (Tableau 55, entrée 3). Dans chacun des cas, les puretés optiques des produits obtenus ont été excellentes, même en présence de groupements protecteurs encombrés comme les groupements Boc.

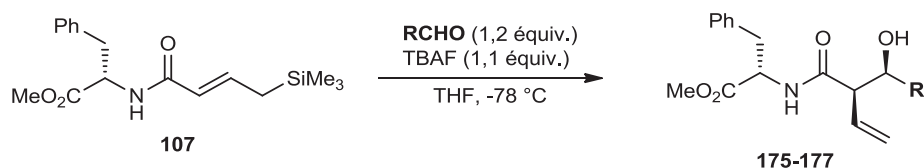
Entrée	Aldéhyde	Allylmétal	r.d. / ee	Référence
1			r.d. = 95:5 ee = 95%	240
2			r.d. = 20:1 ee = 90%	241
3		 [Ir(cod)Cl] ₂ (10% mol)	ee = 94%	242

Tableau 55 : Exemples d'allylation sur des aldéhydes *N,N*-diprotégés.

Nous avons alors testé ces aldéhydes *N,N*-diprotégés comme partenaires de la réaction d'allylation. Ces aldéhydes ont permis d'obtenir les aminoalcools désirés avec des rendements et des sélectivités variables suivant les groupements protecteurs utilisés. Le *N,N*-di(*tert*-butoxycabonyl)glycinal a permis d'isoler, le produit **175** avec un rendement de 74% et une sélectivité *syn/anti* estimée à 5:1 tandis de l'excès diastéréoisomérique observé pour le composé *syn* majoritaire a été évalué à 8:1 (Tableau 56, entrée 1). Les sélectivités observées

²⁴⁰ Commandeur, M.; Commandeur, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018-6021.²⁴¹ White, J. D.; Hansen, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1963-1977.²⁴² Kim, I. S.; Ngai, M. -Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899.

dans le cas du *N,N*-dibenzylglycinal se sont révélées bien inférieures, de l'ordre de 3:1, de plus la grande instabilité de l'aldéhyde a conduit à une chute du rendement (Tableau 56, entrée 2). Le dernier groupement protecteur usuel utilisé est le groupement phthalimide. Ainsi, l'alcool **177** résultant de la réaction du silane **107** sur le 2-phthalimidoacétaldéhyde, a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 65% et présente des diastéréosélectivités mesurées à 4:1, restant intéressantes bien qu'inférieures à celles obtenues pour l'aldéhyde portant deux groupements Boc (Tableau 56, entrée 3).



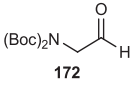
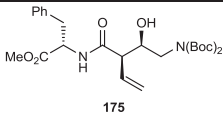
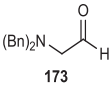
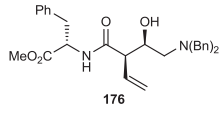
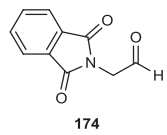
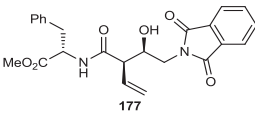
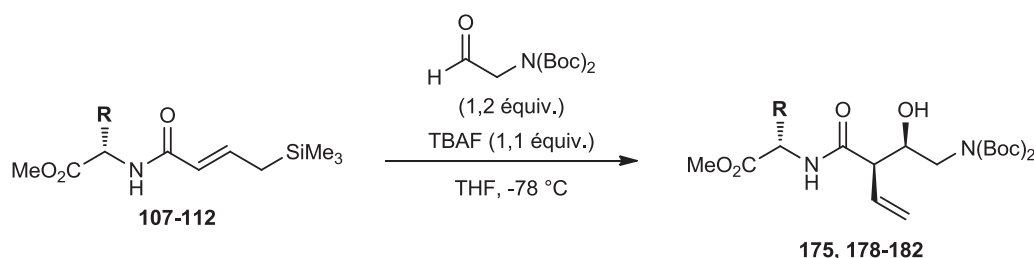
Entrée	Aldéhyde	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit
1	 172	1 h 30	74	5:1	8:1	 175
2	 173	4 h	50	3:1	3:1	 176
3	 174	3 h	65	4:1	6:1	 177

Tableau 56 : Criblage des aldéhydes aminés.

L'utilisation du *N,N*-di(*tert*-butoxycarbonyl)glycinal comme partenaire de la réaction d'allylation est apparu comme le meilleur choix, de plus les conditions nécessaires au clivage des groupements Boc sont beaucoup plus douces que pour le clivage des groupements phthalimides. De la même manière, la double liaison pouvant se prêter à des aménagements fonctionnels, il est préférable de ne pas utiliser les méthodes de déprotection par hydrogénation comme dans le cas des groupements benzyles.

Nous avons, dans un second temps, soumis différents allylsilanes dérivés d'aminoesters à cette réaction avec l'aldéhyde α -aminé portant deux groupements Boc dans les conditions classiques. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Tableau 57. Le dérivé de la

phénylglycine a permis d'obtenir l'aminoalcool correspondant **178** avec un rendement moyen de 46% et une sélectivité *syn/anti* de 3,5:1 (Tableau 57, entrée 1). Les aminoalcools **179** et **180** correspondants respectivement aux dérivés d'acides aminés à chaîne latérales alkyles, valine et leucine, ont été obtenus avec de bons rendements et des diastéréosélectivités de 4:1 (Tableau 57, entrées 3-4). Le dérivé de méthionine **112** a présenté des résultats semblables, en terme de diastéréosélectivité, à ceux obtenu pour le dérivé de phénylalanine, à savoir, un rapport *syn/anti* de 5:1 avec un très bon rapport diastéréoisomérique (Tableau 57, entrée 5). Enfin, l'utilisation de l'allylsilane dérivé de la sérine dont l'hydroxyle est protégé par un groupement TBDPS, a permis d'isoler l'alcool **182** avec une diastéréosélectivité plus modeste de 3,5:1 (Tableau 57, entrée 6).



Entr\u00e9e	Silane	R	<i>t</i>	Rdt. (%)	<i>syn/anti</i>	r.d.	Produit
1	108	Ph	2 h	46	3,5:1	6:1	178
2	107	Bn	1 h 30	74	5:1	8:1	175
3	109	<i>i</i> -Pr	1 h 30	65	4:1	5:1	179
4	110	<i>i</i> -Bu	1 h	79	4:1	6:1	180
5	112	CH ₂ CH ₂ SMe	1 h 30	77	5:1	8:1	181
6	111	CH ₂ OTBDPS	3 h	77	3,5:1	6:1	182

Tableau 57 : Influence de la cha\u00eene lat\u00e9rale.

Nous nous sommes ensuite int\u00e9ress\u00e9s au cas d'allylsilanes portant des s\u00e9quences peptidiques de taille variables. Dans ces conditions, le d\u00e9riv\u00e9 dipeptidique **118** a conduit au produit **183** avec un tr\u00e8s bon rendement de 88% et un ratio *syn/anti* tr\u00e8s int\u00e9ressant de 8:1 avec un rapport diast\u00e9roisom\u00e9rique sup\u00e9rieur \u00e0 10:1. Le silane tripeptidique a pr\u00e9sent\u00e9 une r\u00e9activit\u00e9 limit\u00e9e, fournissant l'alcool **184** avec un rendement modeste de 44%. Cependant, la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 observ\u00e9e dans ce produit demeure int\u00e9ressante (Sch\u00e9ma 131). Bien que dans le cas de ces structures peptidiques les temps de r\u00e9action ont \u00e9t\u00e9 plus longs, les r\u00e9actions

n'ont montré aucune incompatibilité malgré la grande complexité structurale de ces nouveaux réactifs d'allylation très fonctionnalisés.

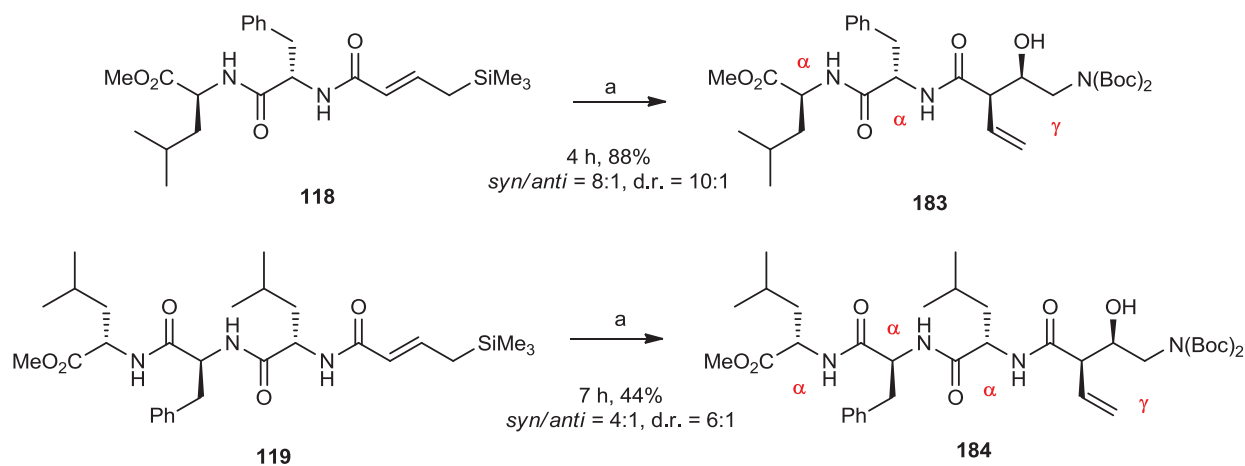


Schéma 131 : Conditions : (a): (Boc)₂-glycinal/TBAF, THF, -78 °C.

A travers ces deux exemples, nous avons pu obtenir des séquences peptidiques non naturelles de type α - α - γ et α - α - α - γ illustrant le potentiel de nos allylsilanes fonctionnalisés pour synthétiser de nouvelles structures peptidomimétiques qui seront utilisées dans la conception de nouvelles structures pouvant former des feuillets β .

III. Méthodologie de synthèse d' α -hydroxyamides

Nous avons vu, dans la partie précédente, le potentiel de nos composés portant un motif allyltriméthylsilane pour obtenir des β -hydroxyamides de façon diastéréosélective. Nous avons également envisagé d'utiliser ce précurseur fonctionnalisé pour réaliser d'autres types de transformations parmi lesquelles la synthèse d'alcools allyliques chiraux portant une fonction amide en position 1. Ce motif est présent dans un grand nombre de produits biologiquement actifs comme les dérivés de sphingosines (Schéma 132).²⁴³ D'éventuelles fonctionnalisations, notamment la réduction de l'alcène présent sur ces composés, permettrait un accès à une large variété de sphingosines mais également de céramides.

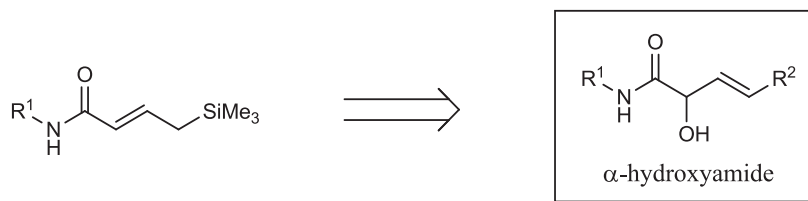


Schéma 132 : Synthèse des α -hydroxyamides envisagée.

Dans la littérature, plusieurs dysconnexions ont été envisagées pour obtenir ce type de composés, comme la réduction diastéréosélective d' α -cétoester β,γ -insaturés.²⁴⁴ L'addition d'espèces nucléophiles vinyliques sur des glyoxamides permet également d'accéder aux structures désirées.²⁴⁵ Une méthode reposant sur l'addition d'isonitriles, catalysée par l'acide borique, sur des aldéhydes a récemment été développée.²⁴⁶ Nous retrouvons également une méthode décrite par Posner au cours de sa synthèse totale du symbioramide dans laquelle un α -hydroxyester β,γ -insaturés est obtenu par un réarrangement sigmatropique [2,3] de composés sélénisés.²⁴⁷ Nous avons souhaité étudier le cas d'une dysconnexion par une réaction de métathèse croisée entre l'alcool allylique terminal et une oléfine (Schéma 133).

²⁴³ Pour des revues récentes sur les sphingosines voir: a) Merrill, A. H. Jr. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6387-6422. b) Muralidhar, P.; Radhika, P.; Krishna, N.; Venkata Rao, D.; Bheemasankara Rao, C. *Nat. Prod. Sci.* **2003**, *9*, 117-142.

²⁴⁴ Sugimura, H.; Yoshida, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4484-4486.

²⁴⁵ Evans, D. A.; Aye, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11034-11035.

²⁴⁶ a) Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2557-2559. b) Kumar, J. S.; Jonnalagada, S. C.; Mereddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 779-782.

²⁴⁷ Hess, L. C.; Posner, G. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2120-2122.

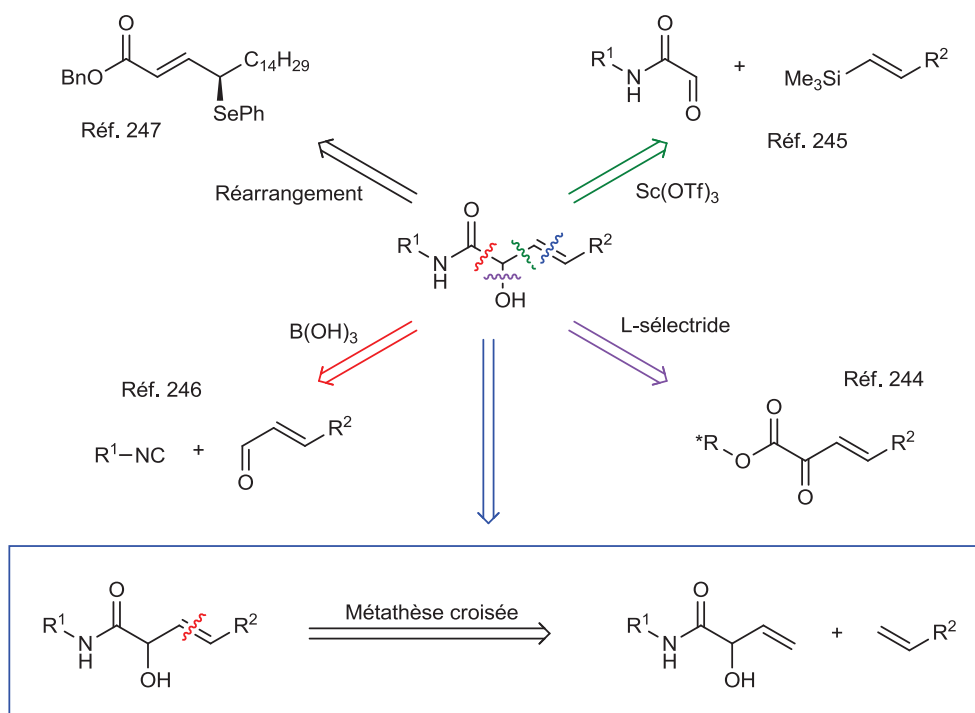


Schéma 133 : Rétrosynthèses reportées pour la synthèse d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés.

Les α -hydroxyamides β,γ -insaturés peuvent être obtenus de deux façons à partir de notre allylsilane fonctionnalisé. La première voie est la substitution électrophile par une source d'oxygène positif. La seconde voie repose sur l'aménagement fonctionnel de l'allylsilane en deux étapes, une dihydroxylation de la double liaison de l'allylsilane suivie d'une oléfination de Peterson (Schéma 134).

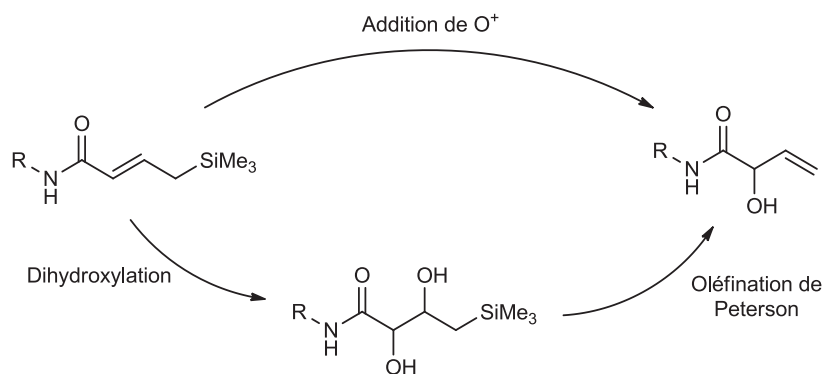
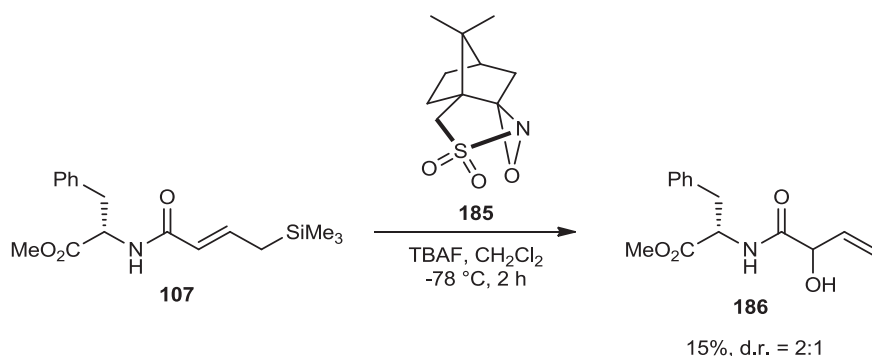


Schéma 134 : Synthèse d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés à partir d'allylsilanes fonctionnalisés.

III.1. Synthèse d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés

Dans un premier temps, nous avons envisagé l'obtention d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés par substitution électrophile par une source d'oxygène positif. Nous avons choisis une source chirale d'oxygène positif, l'oxaziridine de Davis.²⁴⁸ Notre allylsilane **107**, activé par le TBAF a donc été mis en réaction avec l'oxaziridine chirale **185**. Nous avons pu observer la formation du produit désiré cependant le rendement observé s'est avéré faible et l'excès diastéréoisomérique mesuré est resté modeste (Schéma 135).



Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de ces composés cibles par la seconde méthode basée sur une réaction d'élimination des β -hydroxysilanes (Schéma 136).²⁴⁹ Couramment utilisée en synthèse organique, en particulier lors de la première étape de l'oléfination de Peterson, cette élimination peut avoir lieu en milieu basique ou acide.²⁵⁰ Ces conditions influencent la géométrie de l'alcène obtenu en raison de leur mode d'élimination, soit *anti*-périplanaire en milieu acide de Brønsted ou acide de Lewis soit *syn*-périplanaire dans des conditions basiques.²⁵¹

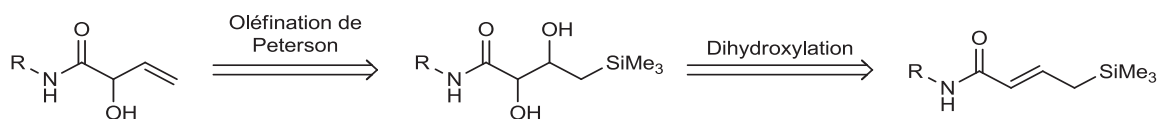


Schéma 136 : Synthèse d' α -hydroxyamides via l'oléfination de Peterson.

²⁴⁸ Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477-8482.

²⁴⁹ Pour des revues sur l'élimination de β -hydroxysilanes, voir : Van Staden, F. L.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200. Et référence 139a.

²⁵⁰ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.

²⁵¹ a) Hudrlick, P. F.; Peterson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464-1468. b) Hudrlick, P. F.; Peterson, D.; Rona, R. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2263-2264.

Une des avancées majeures dans ce domaine a été la dihydroxylation asymétrique développée par Sharpless, récompensé pour sa contribution dans le domaine de la synthèse asymétrique, par le prix Nobel en 2001.²⁵² Cette réaction repose sur l'utilisation catalytique du tétraoxyde d'osmium généré *in situ* par oxydation de l'osmate de potassium par un complexe de fer. L'addition d'un ligand chiral composé d'un corps aromatique, la phtalazine, (PHAL), portant deux bases chirales identiques dérivées des alcaloïdes du quinquina, dihydroquinine (DHQ) ou dihydroquinidine (DHQD).²⁵³ Les mélanges, en proportions définies, de ces différents réactifs, ainsi que de carbonate de potassium, sont appelés AD-mix et différenciés par les lettres grecques α ou β selon la base chirale utilisée, respectivement DHQ ou DHQD. Cette méthode de dihydroxylation permet l'obtention d'excès énantiomériques très importants à partir d'alcènes prochiraux.²⁵⁴ Les allylsilanes ont été largement utilisés dans ces réactions et depuis les travaux précurseurs de Sharpless²⁵⁵, de nombreuses autres méthodes utilisant les complexes d'osmium ont été développées permettant d'obtenir des structures hautement fonctionnalisées comme les époxydations et plus récemment les aminohydroxylation (Schéma 137).²⁵⁶

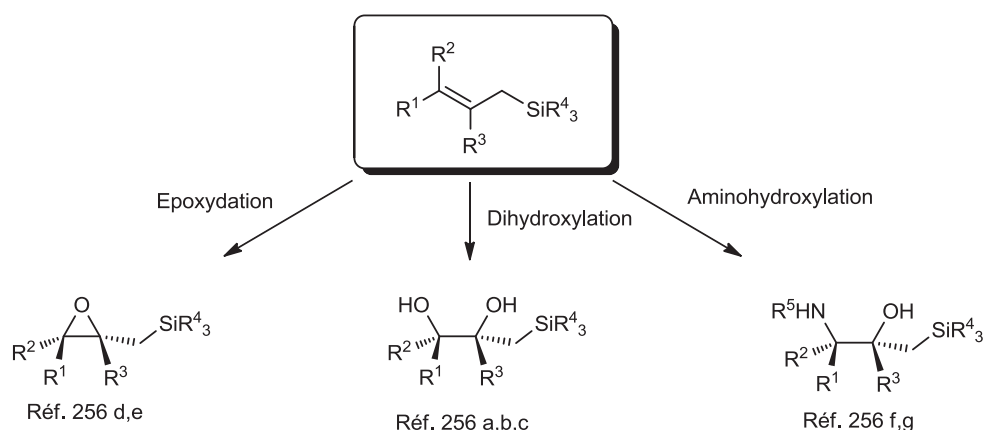


Schéma 137 : Exemples de fonctionnalisation asymétrique d'allylsilanes.

²⁵² http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001

²⁵³ Pour une revue sur les amines tertiaires chirales, voir: Kizirian, J. C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.

²⁵⁴ Pour des revues sur les hydroxylation asymétriques, voir: a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. b) Sundermeier, U.; Döbler, C.; Beller, M. *Recent Developments in the Osmium-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins, in Modern Oxidation Methods*; Ed. J.-E. Bäckvall, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

²⁵⁵ a) Okamoto, S.; Tani, K.; Sato, F.; Sharpless, K. B.; Zargarian, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2509-2512. b) Panek, J. S.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 294-296. c) Ward, R. A.; Procter, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12821-12836.

²⁵⁶ Pour des exemples récents, voir: Dihydroxylation d'allylsilanes: a) Purser, S.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Moore, P. R.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9176-9185. b) Landais, Y.; Zekri, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6547-6551. c) Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613-9624. Epoxydation d'allylsilanes: d) Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1597-1601. e) Pulido, F. J.; Barbero, A.; Abad, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6974-6979. Aminohydroxylation d'allylsilanes: f) Donohoe, T. J.; Lindsay-Scott, P. J.; Parker, J. S.; Callens, C. K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1060-1063. g) Landais, Y.; Zekri, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4037-4053.

Bien que des études complètes de cette réaction, avec des allylsilanes substitués par des groupements alkyles aient été reportées, aucun exemple de dihydroxylation d'allylsilanes portant des groupements électroattracteurs n'a été décrit.²⁵⁷

Parmi les conditions disponibles, nous avons choisi celles décrites par Hormi pour réaliser cette réaction de dihydroxylation.²⁵⁸ Dans ces conditions, l'ajout de méthanesulfonamide permet d'accélérer la réaction. Nous avons pu obtenir, en utilisant l'AD-mix α , le produit désiré avec un rendement modeste ainsi qu'avec une faible diastéréosélectivité (Schéma 138). Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'AD-mix β . Sharpless a rapporté que l'utilisation d'alcènes électrodéficients dans ces réactions présente des résultats comparables.²⁵⁹ De plus, la chiralité de notre substrat ne semble pas permettre de diastéréosélection. En revanche, les deux diastéréoisomères se sont avérés séparables par chromatographie sur gel de silice.

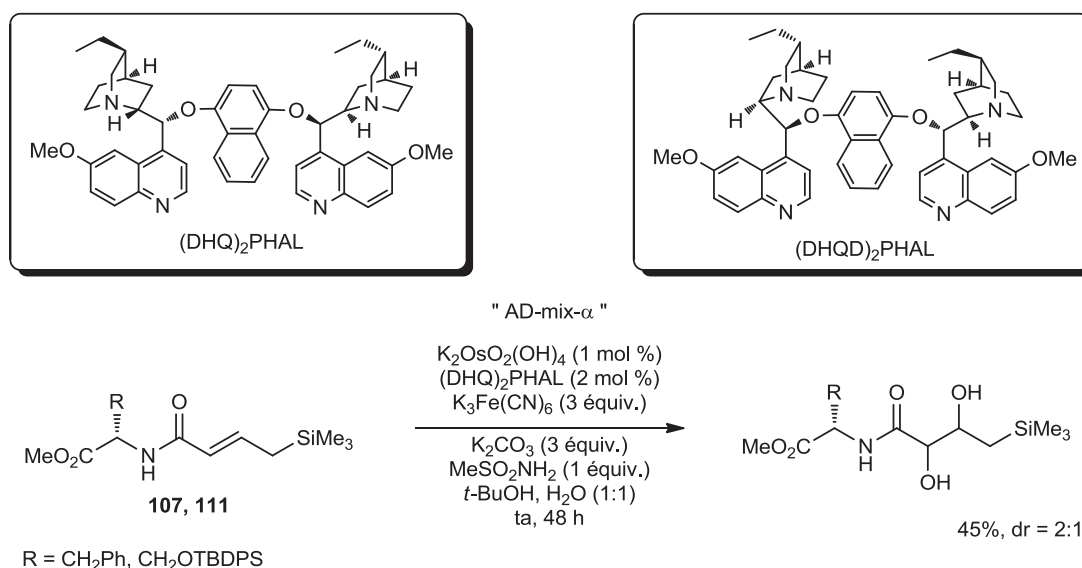


Schéma 138

Compte tenu de ces faibles enrichissements dans les conditions de Sharpless, ainsi que de la possibilité de séparer les deux diastéréoisomères après la réaction, nous avons envisagé

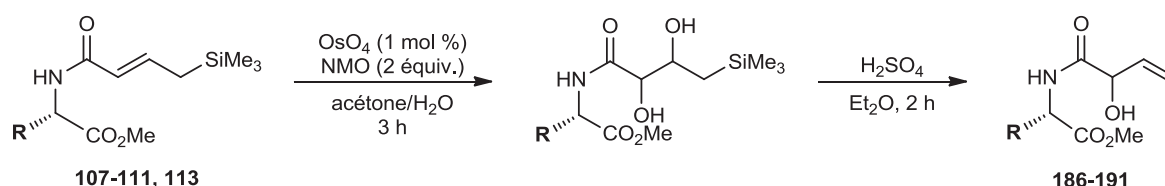
²⁵⁷ a) Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096. b) Profeta Jr., S.; Unwalla, R. J.; Cartledge, F. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1884-1885. c) Fleming, I.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 157-159. d) Fleming, I.; Lawrence, N. J.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3303-3308.

²⁵⁸ Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038-3047.

²⁵⁹ a) Rubin, A. E.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2637-2640. b) Pringle, W.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5151-5154. c) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. d) Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3455-3457.

l'utilisation de conditions classiques. Ainsi en traitant ces composés par le tétraoxyde d'osmium, en présence de NMO, nous avons eu rapidement accès aux diols correspondants avec des taux de conversion de 100%. Ces diols 1,2 étant également des β -hydroxysilanes, un traitement en milieu acide sulfurique concentré, dans l'éther diéthylique, a permis de réaliser l'élimination de silanol et ainsi obtenir les α -hydroxyamides désirés avec de bons rendements en 2 heures de réaction.

Les résultats contenus dans le Tableau 58 montrent la généralisation de cette méthode sur divers substrats. Les rendements observés vont de 61% pour le dérivé de l'acide aspartique **190** (Tableau 58, entrée 5) jusqu'à 81% pour celui de la leucine **189** (Tableau 58, entrée 4). En revanche, aucun excès diastéréoisomérique n'a été observé au cours de ces réactions malgré la présence des centres stéréogènes des résidus d'acides aminés.



Entrée	Silane	R	Rdt. (%)	Produit
1	108	Ph	71	187
2	107	Bn	78	186
3	109	<i>i</i> -Pr	74	188
4	110	<i>i</i> -Bu	81	189
5	113	CH ₂ CO ₂ Me	61	190
6	111	CH ₂ OTBDPS	74	191

Tableau 58 : Synthèse d' α -hydroxyamides.

III.2. Fonctionnalisation d' α -hydroxyamides par métathèse croisée

Une fois ces nouvelles structures α -hydroxyamides synthétisées, nous avons souhaité réaliser leur fonctionnalisation par une réaction de métathèse croisée, et étudier leur comportement vis-à-vis des carbènes de ruthénium.

Le cycle catalytique dans le cas de la métathèse croisée, est plus complexe que celui d'une métathèse cyclisante. En effet, dans ces réactions, la position du carbène peut varier et est souvent le résultat d'une répartition statistique entre les deux oléfines.^{196b} Cette répartition dépend également de nombreux facteurs comme la densité électronique de l'oléfine ou encore son degré de substitution. L'enchaînement dans ces réactions des étapes de cycloadditions [2+2] et de cycloréversions conduit à un ensemble d'équilibres subtils pouvant conduire aux trois oléfines disubstituées **C**, **H** et **J** à partir des alcènes **A** et **B**. Ces deux oléfines interagissant avec le catalyseur, peuvent entraîner la formation des deux espèces carbéniques **E** et **F** dont une cycloaddition [2+2] avec les oléfines présentes en solution conduit aux métallacyclobutanes **D**, **G**, **I**₁ et **I**₂. Dans ces espèces réactives, seules les cycloréversions des intermédiaires **I**₁ et **I**₂ permettent d'obtenir l'alcène dissymétrique désiré **J**. Les autres chemins réactionnels conduisent aux produits secondaires **C** et **H** résultant de l'homodimérisation des oléfines (Schéma 139). Les métallacyclobutanes **I**₁ et **I**₂ sont présent sous deux conformations dans lesquelles la position relative des substituants est soit *cis*, soit *trans*. Les cycloréversions des intermédiaires de configuration relative *trans* entraînent la formation de l'oléfine disubstituée (*E*) tandis que l'intermédiaire *cis* conduit à l'alcène de configuration (*Z*).

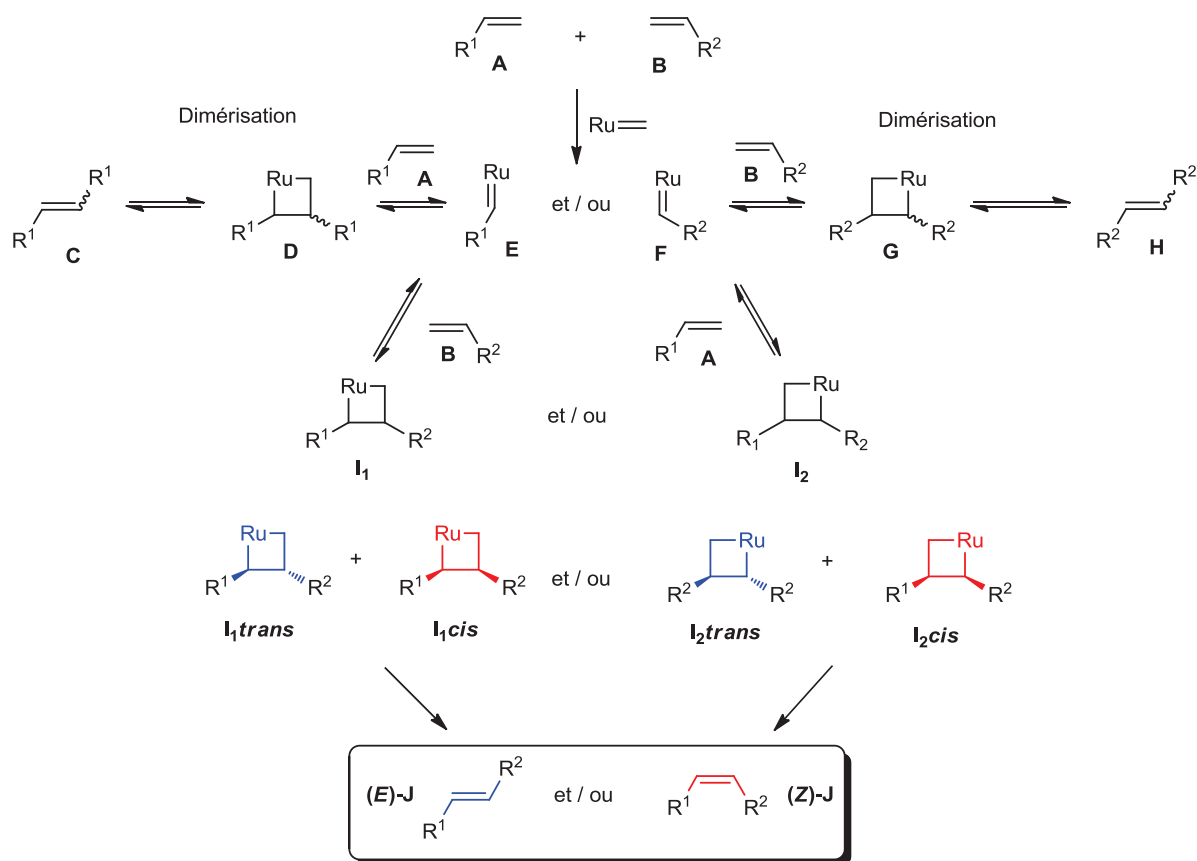


Schéma 139 : Répartition statistique des carbènes dans la métathèse croisée.

Dans une publication datant de 2003, Grubbs classe les oléfines en quatre types différents suivant leur réactivité et notamment leur potentiel d'homodimérisation.²⁶⁰ Cette publication fournit également un modèle de sélectivité pour ces réactions de métathèse croisée en prenant en compte les paramètres cinétiques d'homodimérisation (Tableau 59). Ces phénomènes ont conduit au développement de la métathèse chimiosélective de substrats portant deux oléfines de types différents.²⁶¹

²⁶⁰ Chatterjee, A. K.; Choi, T. -L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

²⁶¹ Pour une revue sur la métathèse chimiosélective, voir: Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305-3316.

Type d'oléfine	Exemples d'oléfines
Type I Homodimérisation rapide	Oléfines terminales, alcools et esters allyliques primaires, styrènes, allylamine <i>N</i> -protégées, halogénure d'allyle, allylsilanes
Type II Homodimérisation lente	Acrylates, acrylamides, acroléine, vinyl cétones, époxydes vinyliques, alcools allyliques secondaires et tertiaires
Type III Pas d'homodimérisation	Oléfines 1,1 disubstituées, phosphonates vinyliques, sulfones vinyliques
Type IV Oléfines non réactives	nitroalcènes, alcools allyliques trisubstitués

Tableau 59 : Classification de Grubbs des oléfines dans le cas du catalyseur de Grubbs de 2nde génération.

La position du carbène est également influencée par l'environnement de l'oléfine, comme la présence de groupements encombrants ou coordinants, pouvant entraîner une chimiosélectivité dans la réaction. Ainsi, dans le cas de l'alcool allylique et homoallylique **L136**, la réaction de métathèse croisée avec l'acroléine conduit au dialdéhyde **L138**, mettant en évidence la présence du carbène de ruthénium sur les deux alcènes du substrat (Schéma 140, équation 1). Il a été montré, sur le composé dont l'alcool est protégé sous forme d'acétate **L139**, que la même distribution du carbène sur les oléfines est observée. Cependant, dans ce cas, le carbène de la position allylique est complexé par le carbonyle de l'acétate le rendant indisponible pour une cycloaddition [2+2], seul le produit présentant un aldéhyde sur l'alcène homoallylique **L141** est obtenu (Schéma 140, équation 2).²⁶² Les groupements protecteurs encombrants peuvent également empêcher l'approche du catalyseur et conduire à un intermédiaire ne pouvant porter qu'un unique carbène **L143** (Schéma 140, équation 3).²⁶³

²⁶² Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451-1454.

²⁶³ Bouzbouz, S.; Simmons, R.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3465-3467.

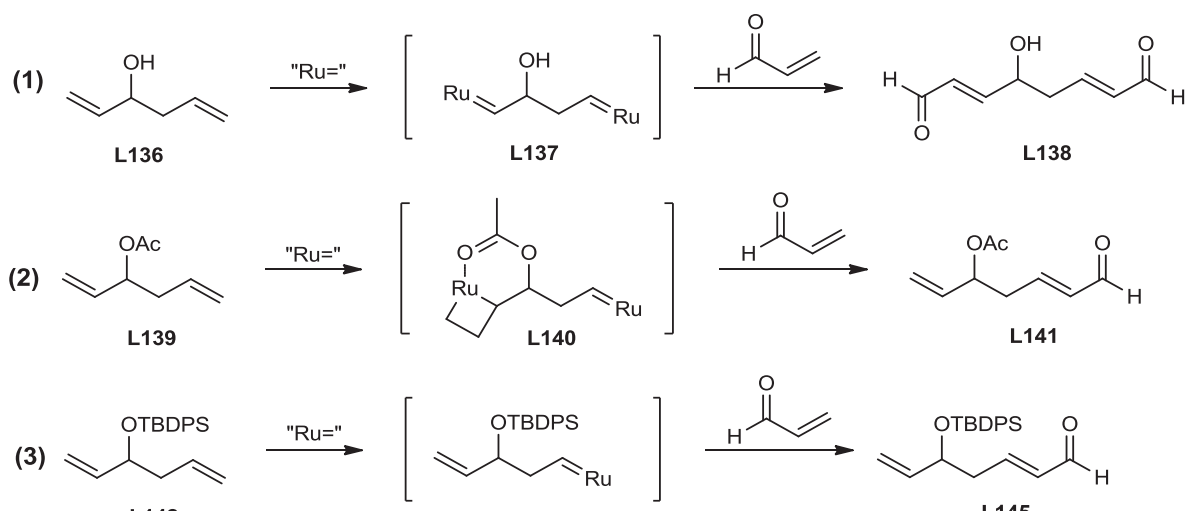


Schéma 140 : Métathèse croisée chimiosélective.

Cette chimiosélectivité des réactions de métathèse se révèle très utile lors de métathèses croisées de substrats portant une oléfine disubstituée en position allylique. En effet, il est connu que les alcools allyliques orientent la formation des carbènes, agissant comme des groupements directeurs.²⁶⁴

Compte tenu de ces phénomènes et étant donné la complexité de nos structures de type α -hydroxyamide β,γ -insaturés, nous avons entrepris d'étudier si de tels comportements pourraient se produire au cours de la métathèse croisée. En effet, notre composé porte à la fois un motif d'alcool allylique pouvant orienter le carbène de ruthénium mais également une fonction amide dont le carbonyle est apte à former des chélates stable à cinq centres, susceptible de séquestrer le carbène, le rendant indisponible pour réaliser la métathèse croisée (Schéma 141). Ces phénomènes de rétention du carbènes dans le cas d'ester ou d'amides ont déjà été rapportés par de nombreux groupes.²⁶⁵

²⁶⁴ a) Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1219-1228. b) Rowlands, G. J.; Singleton, J. J. *Chem. Res.* **2004**, 247-251.

²⁶⁵ a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, 21, 331-335. b) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1989**, 8, 2260-2265. Et référence 201b.

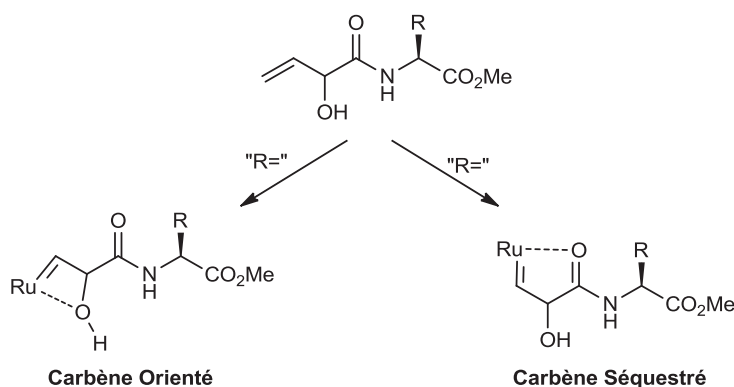
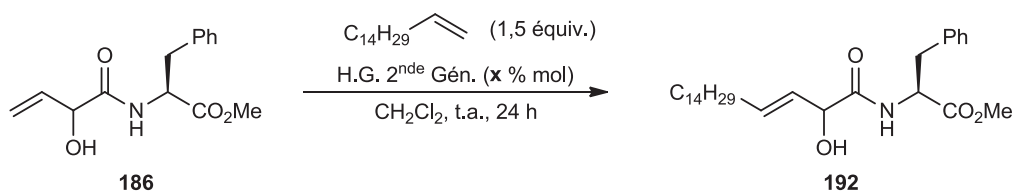


Schéma 141 : Exemples de chélation entre le carbène métallique et les fonctions coordinantes.

Avant de poursuivre notre étude de cette réaction, nous avons souhaité nous assurer que les deux diastéréoisomères de l'hydroxyamide **186** présentent une réactivité semblable vis-à-vis de cette réaction. La séparation de ces diastéréoisomères a été réalisée et la configuration absolue de chacun des composés a été identifiée à l'aide de la méthode des ester de Mosher.²¹⁶ Ces deux composés ont ensuite été utilisés comme partenaire de la réaction de métathèse croisée avec l'hexadécène, oléfine de type I, en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération. Nous avons observé que les deux diastéréoisomères (*R*) et (*S*) ont présenté des rendements comparables à celui obtenu dans le cas du mélange (Tableau 60, entrées 1-3). Les rendements obtenus sont relativement faibles comparés à ceux généralement obtenus avec des alcools allyliques simples. Nous avons également mis en évidence que l'augmentation de la charge catalytique n'augmente pas le rendement (Tableau 60, entrée 4).



Entrée	Diastéréoisomère	H.G. 2 nd e Gén.	Rdt. (%)
1	(<i>R</i>)	5 % mol	44
2	(<i>S</i>)	5 % mol	43
3	Mélange	5 % mol	48
4	Mélange	10 % mol	49

Tableau 60

Ni l'augmentation du temps de réaction, ni l'élévation de la température réactionnelle n'a augmenté de façon significative les rendements. Cependant nous pouvons noter l'apparition d'un produit secondaire issu de l'isomérisation de l' α -hydroxyamide **186**. Ce produit **193** conduit alors à sa forme cétone **194** ne pouvant plus réaliser la réaction de métathèse croisée (Schéma 142). Ces phénomènes d'isomérisation au cours de ces réactions ont été rapportés et récemment les complexes de type hydruure de ruthénium, responsables de cette transformation, ont été identifiés.²⁶⁶

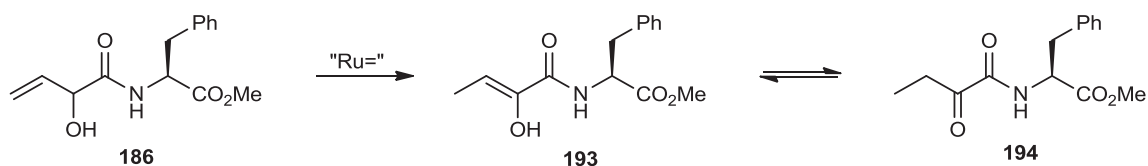
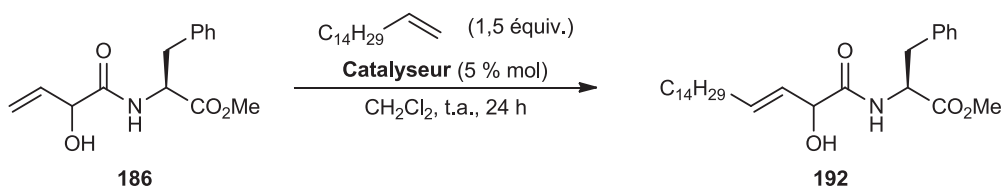


Schéma 142 : Produit secondaire issu de l'isomérisation de l'alcool **186**.

Nous avons réalisé un rapide criblage de catalyseurs pour cette réaction. Il est apparu que, mis à part le cas du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération présentant un rendement plus faible (Tableau 61, entrée 1), les rendements obtenus sont assez comparables et se situent entre 43 et 48% (Tableau 61, entrées 2-4). Nous avons décidé de poursuivre l'étude de cette réaction de métathèse croisée en utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2^{nde} génération.

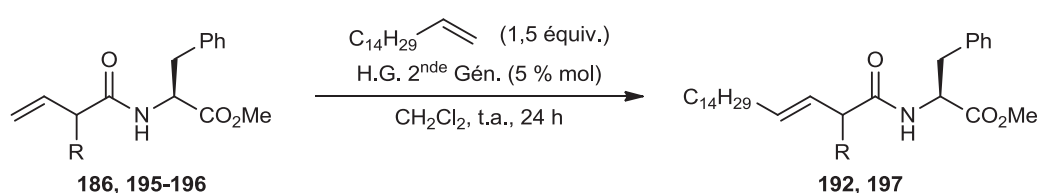


Entrée	Catalyseur	Rdt. (%)
1	G. 1 ^{ère} Gén.	30
2	G. 2 ^{nde} Gén.	43
3	H.G. 1 ^{ère} Gén.	45
4	H.G. 2 ^{nde} Gén.	48

Tableau 61 : Criblage de catalyseurs.

²⁶⁶ a) Neugnot, B.; Cintrat, J. -C.; Rousseau, B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3575-3579. b) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7414-7415. c) Edlin, C. D.; Faulkner, J.; Fengas, D.; Knight, C. K.; Parker, J.; Preece, I.; Quayle, P.; Richards, S. N. *Synlett* **2005**, 572-576. d) Higman, C. S.; Plais, L.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2013**, 5, 3548-3551.

Nous avons ensuite voulu connaître l'influence de l'hydroxyle libre dans cette réaction. Pour cela nous avons comparé les rendements obtenus avec la même réaction réalisée en utilisant des substrats dans lesquels l'alcool allylique est soit protégé, soit éliminé. Nous avons ainsi mis en évidence que, conformément au résultat illustré dans l'équation 3 du Schéma 140, le composé **195** dont l'hydroxyle est protégé par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle ne fournit le produit attendu qu'en infime quantité (Tableau 62, entrée 2). Le substrat ne portant pas de fonction hydroxyle **196** a présenté un rendement de 39%, légèrement inférieur à celui obtenu dans le cas du substrat hydroxylé **186** (Tableau 62, entrée 3). Ces résultats semblent indiquer une légère contribution de l'hydroxyle dans l'établissement de cette réaction.

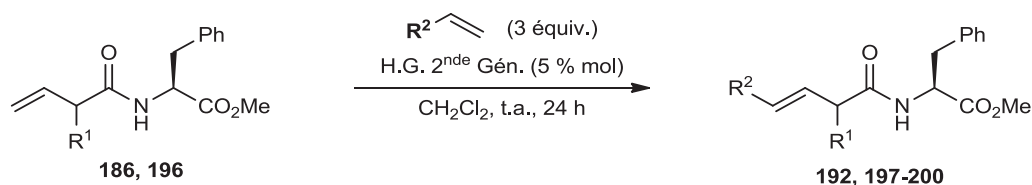


Entrée	Alcène	R	Rdt. (%)	Produit
1	186	OH	48	192
2	195	OTBDPS	< 5	/
3	196	H	39	197

Tableau 62

Nous avons alors réalisé des essais de métathèse croisée en utilisant différents types d'oléfines en utilisant soit l' α -hydroxyamide β,γ -insaturé **186** soit son analogue ne portant pas d'hydroxyle en position α **196**. Ainsi, en utilisant des oléfines de type I, lorsque le substrat ne comporte pas d'hydroxyle, la métathèse croisée avec l'hexadécène conduit au produit **197** avec un rendement de 39% et celle utilisant l'allyltriméthylsilane conduit au produit **198** avec 47% (Tableau 63, entrées 1 et 3). Lorsque le substrat est l' α -hydroxyamide **186**, les réactions dans les mêmes conditions, donnent les produits **192** et **199** avec des rendements respectivement de 48% et 54% (Tableau 63, entrées 2 et 4). Bien que l'effet soit modéré, nous pouvons néanmoins remarquer une légère augmentation des rendements, semblant confirmer un équilibre entre la forme orientée et séquestré du ruthénacarbène intermédiaire. La réaction utilisant une oléfine de type II comme l'acrylate de méthyle a présenté un rendement de 41% vis-à-vis du composé **196** tandis qu'aucune réactivité n'a été observée pour l'hydroxyamide **186** (Tableau 63, entrées 5-6). Dans le cas du *N,N*-diméthylacrylamide, aucun des deux substrats n'a permis d'isoler les produits désirés (Tableau 63, entrées 7-8). Cette sélectivité

dans ces réactions de métathèse croisée semblent indiquer que l' α -hydroxyamide β,γ -insaturé se comporte comme une oléfine de type II.^{260, 267}



Entrée	R ^I	Alcène	Type	Rdt. (%)	Produit
1	H		I	39	197
2	OH			48	192
3	H		I	47	198
4	OH			54	199
5	H		II	41	200
6	OH			0	/
7	H		II	0	/
8	OH			0	/

Tableau 63

Le cycle catalytique proposé pour cette réaction est illustré ci-dessous (Schéma 143).

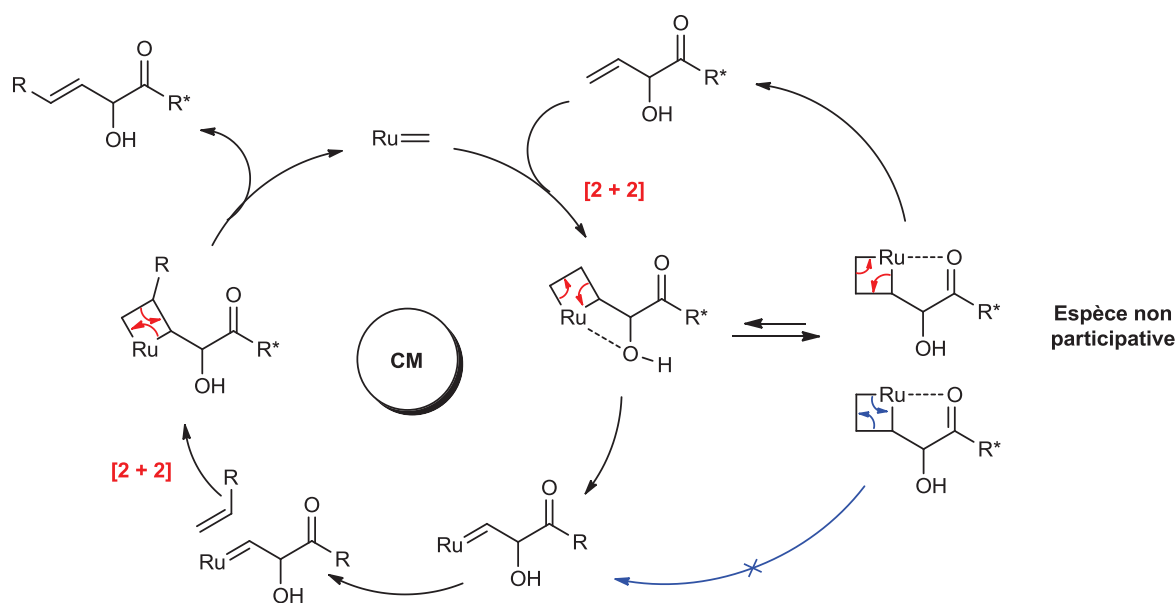
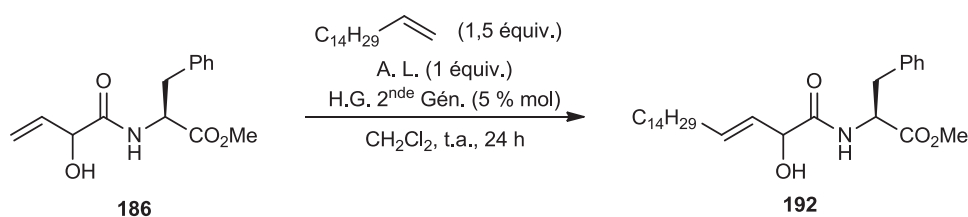


Schéma 143 : Cycle catalytique proposé pour cette réaction.

²⁶⁷ La classification de Grubbs des oléfines est également valable dans le cas du catalyseur Hoveyda-Grubbs. Pour exemple, voir: Brümmer, O.; Rücker, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441-446.

Afin de réduire la présence du chélate à cinq chaînons responsable des faibles rendements observés, nous avons envisagé l'utilisation complémentaire d'un acide de Lewis. Le premier exemple d'acide de Lewis utilisé de façon synergique dans des réactions de métathèse a été décrit par Fürstner en 1997 pour synthétiser des lactones par métathèse cyclisante. Il utilise $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ comme acide de Lewis pour résoudre les problèmes de désactivations liés aux groupements carbonyles.²⁶⁸ Depuis de nombreux autres acides de Lewis ont été utilisés avec succès comme AlCl_3 , RuCl_3 ou encore des acides de Lewis à base de Bore.²⁶⁹ Cependant, il semblerait que l'introduction de composés borés dans ces réactions de métathèse conduise à une proportion plus élevée de produits isomérisés.²⁷⁰

Nous avons donc utilisé un équivalent de différents acides de Lewis, au cours de la réaction de métathèse croisée entre l' α -hydroxyamide **186** et l'hexadécène. Dans ces conditions l'utilisation de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ ou $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ a présenté un faible rendement (Tableau 64, entrées 1-2). Les autres acides de Lewis testés comme RuCl_3 ou les composés borés n'ont entraîné ni augmentation ni chute du rendement (Tableau 64, entrées 3-6).



Entrée	A. L.	Rdt. (%)
1	$\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$	22
2	$\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$	25
3	$\text{Cu}(\text{OTf})\cdot\text{C}_6\text{H}_6$	45
4	RuCl_3	45
5	$\text{B}(\text{OPh})_3$	46
6		49

Tableau 64 : Criblage d'acides de Lewis.

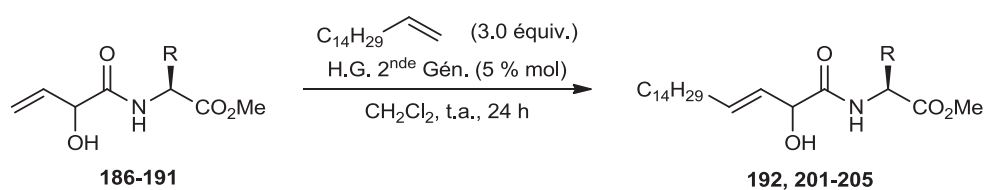
²⁶⁸ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

²⁶⁹ Pour des exemples de métathèse en présence d'acides de Lewis, voir: a) Lübke, C.; Dumrath, A.; Neumann, H.; Beller, M.; Kadyrov, R. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 105-108. b) Nagarapu, L.; Gaikwad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R.; Kumar, C. G.; Pombala, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1287-1291. c) Shafi, S.; Kędziorek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124-128. d) Penzer, E. B.; Gadzikwa, T.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613-5615. e) Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.

²⁷⁰ Simocko, C.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2013**, *32*, 2513-2516.

Il semblerait que les phénomènes de désactivation liés à nos substrats soient plus importants que dans le cas de simples composés carbonylés. L'utilisation conjointe d'un acide de Lewis n'a pour le moment, pas permis d'augmenter les rendements de cette réaction.

Nous avons néanmoins exemplifié cette réaction avec des α -hydroxyamides β,γ -insaturés dérivant de différents acides aminés. Dans chaque cas, les rendements obtenus sont du même ordre de grandeur, s'échelonnant de 43% pour le dérivé de la leucine **189** (Tableau 65, entrée 4) à 48% pour celui de la phénylalanine **186** (Tableau 65, entrée 2).



Entrée	Substrat	R	Rdt. (%)	Produit
1	187	Ph	43	201
2	186	Bn	48	192
3	188	<i>i</i> -Pr	44	202
4	189	<i>i</i> -Bu	43	203
5	190	CH ₂ CO ₂ Me	45	204
6	191	CH ₂ OTBDPS	47	205

Tableau 65 : Fonctionnalisation d' α -hydroxyamides.

Les effets électroniques expliquant ce manque de réactivité dans ces réactions de métathèse croisée peuvent également être liés à la nature des groupements portés sur l'atome d'azote de la fonction amide. Malheureusement, ce paramètre n'a pas pu être étudié dans le temps imparti.

Cette méthodologie de synthèse et de fonctionnalisation d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés sera appliquée pour réaliser la synthèse de produits naturels.

IV. Synthèse totale du symbioramide et de ses isomères

Après avoir synthétisé les structures de type α -hydroxyamides β,γ -insaturés ainsi qu'étudié leur comportement dans les réactions de métathèse croisée, nous avons envisagé la synthèse totale d'une structure de type sphingosine: le symbioramide.

IV.1. Rétrosynthèse envisagée

Le symbioramide fut isolé en 1988 à partir de zooxanthelles, algues unicellulaires du genre *Symbiodinium*.²⁷¹ Ce dérivé de dihydrosphingosine a présenté des activités biologiques intéressantes notamment comme anti-leucémique contre les cellules L-1210 (IC₅₀ = 9,5 $\mu\text{g/mL}$).²⁷² Ce triol est composé de deux chaînes alkyles liées entre elles par une fonction amide et comporte trois centres stéréogènes (2*S*, 3*R*, 2'*R*) ainsi qu'une double liaison de configuration *E* (Figure 43).

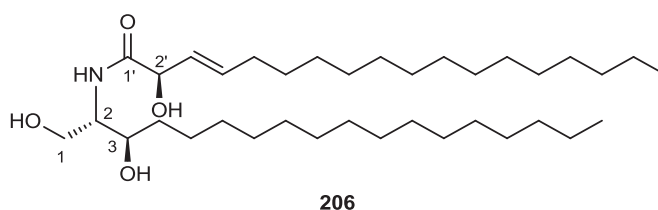


Figure 43 : Structure du symbioramide.

La synthèse totale du symbioramide s'effectuera à partir de l'ester méthylique de la *L*-sérine et fera intervenir une réaction de métathèse croisée ainsi que l'addition d'un réactif organométallique (Figure 44). Les dysconnexions envisagées présentent l'avantage de pouvoir conduire à un grand nombre de composés analogues en changeant simplement la nature des partenaires mis en jeu dans ces deux étapes.

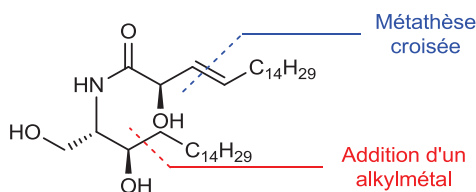


Figure 44 : Dysconnexions envisagées.

²⁷¹ Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *Experientia* **1988**, *44*, 800-802.

²⁷² Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 225-238.

Le symbioramide **206** pourrait être obtenu par addition d'un organomagnésien sur l'aldéhyde **207**, issu de la réduction de l'ester méthylique **208**. La double liaison de configuration *E* de cet alcène pourrait être obtenue par une réaction de métathèse croisée entre un alcène terminal et l'alcool allylique fonctionnalisé **191**. Cette structure de type α -hydroxybut-3-énamide devrait être facilement obtenue à partir du composé **111** portant un motif allyltriméthylsilane par l'application de notre méthodologie de synthèse reposant sur la séquence dihydroxylation-oléfination de Peterson. Enfin le composé silylé **111** peut être obtenu en un minimum d'étapes à partir de l'ester méthylique de la *L*-sérine (Schéma 144).

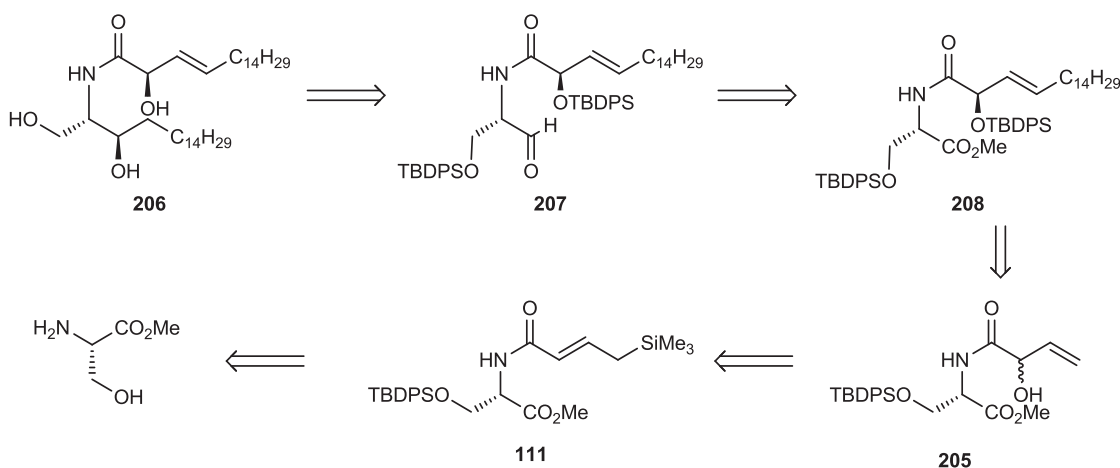


Schéma 144 : Rétrosynthèse envisagée.

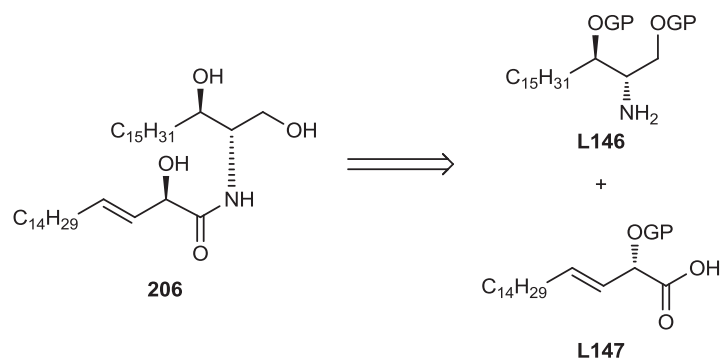
Au cours de cette synthèse, nous nous intéresserons également à l'obtention de certains diastéréoisomères du symbioramide n'ayant jamais été synthétisés. En effet, il est intéressant d'avoir un accès à ces diastéréoisomères en raison de leur activité biologique supérieure à celle du symbioramide. Azuma a ainsi montré qu'un de ces isomères possède une activité anti leucémique contre les cellules L-1210 trois fois supérieure à celles du composé naturel.²⁷³

IV.2. Les synthèses totale du symbioramide

On recense à ce jour, cinq synthèses totales et une synthèse formelle du symbioramide, toutes convergentes.²⁷⁴ Dans chaque cas, la molécule a été décomposée en deux parties, une partie acide carboxylique et une partie amine, dont les groupements hydroxyles sont protégés. Ces deux fragments sont ensuite réunis par une étape de couplage peptique (Schéma 145).

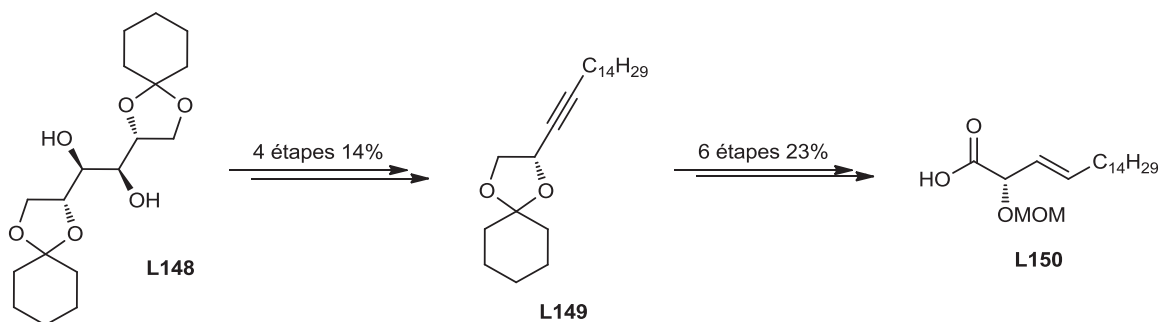
²⁷³ Azuma, H.; Takao, R.; Niino, H.; Shikata, K.; Tamakagi, S.; Tashibana, T.; Ogino, K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2790-2797.

²⁷⁴ Pour voir la synthèse formelle de Posner, voir référence 247.



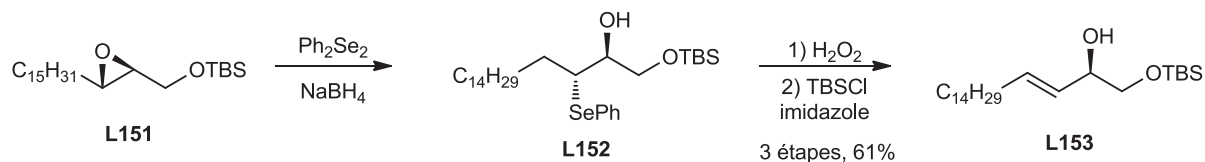
Bien que les schémas rétrosynthétiques soient semblables, des méthodes différentes ont été utilisées pour obtenir le motif α -hydroxycarbonyl β,γ -insaturé.

La première synthèse totale reportée est celle de Nakagawa en 1990.²⁷⁵ Dans cette synthèse, la partie α -hydroxyamide β,γ -insaturé est obtenue à partir d'un dérivé du *D*-mannitol **L148**. Sa coupure oxydante permet d'obtenir un aldéhyde qui est ensuite converti en alcyne, par une réaction de Corey-Fuchs, puis fonctionnalisé par une longue chaîne alkyle **L149**. La réduction de cet alcyne par le LiAlH_4 conduit à l'alcène de configuration *E*, précurseur de la partie acide carboxylique **L150** présentant un hydroxyle de configuration (*R*) (Schéma 146). Au final, cette synthèse totale du symbioramide est réalisée en 20 étapes pour un rendement total de 0,31%.

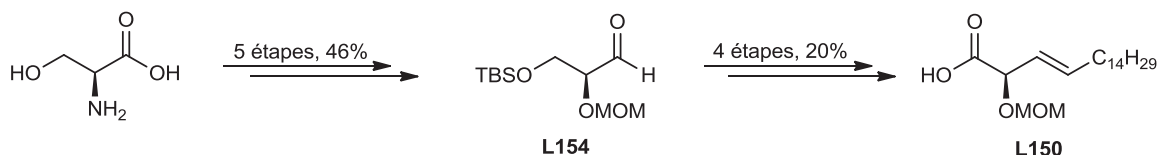


²⁷⁵ a) Nakagawa, M.; Yoshida, J.; Hino, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1407-1410. b) Yoshida, J.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hino, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 343-350.

Une seconde synthèse a été réalisée par Mori.²⁷⁶ Dans celle-ci l'époxyde chiral **L151**, obtenu par époxydation de Sharpless, et ouvert par le phénylsélénol. L'oxydation de ce composé sélénié **L152** entraîne une élimination conduisant à l'alcool insaturé **L153** de configuration *E*, précurseur de la partie acide carboxylique (Schéma 147). Un rendement total de 1,68% en 19 étapes a été observé pour cette synthèse.



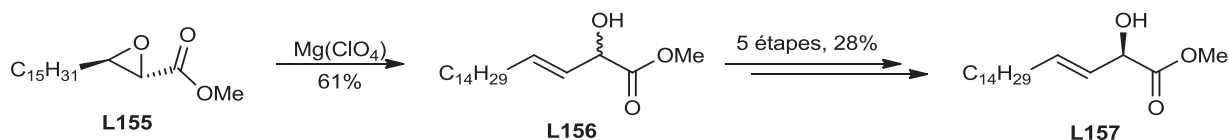
En 2003, Azuma a proposé une synthèse totale du symbioramide en 21 étapes pour un rendement total de 0,7%.²⁷³ Il utilise la *L*-sérine, présentant la configuration absolue correspondant à celle du centre C^{2'} de la molécule naturelle, dont l'amine est convertie en alcool par une réaction de diazotation. Quelques étapes supplémentaires permettent d'obtenir l'aldéhyde **L154** qui subit une réaction de Wittig. Dans ce cas, cette réaction étant *Z* sélective, l'alcène de configuration *E* est obtenu par isomérisation photochimique. L'alcool est ensuite déprotégé et oxydé fournissant la partie acide carboxylique **L150** envisagée dans le schéma rétrosynthétique (Schéma 148).



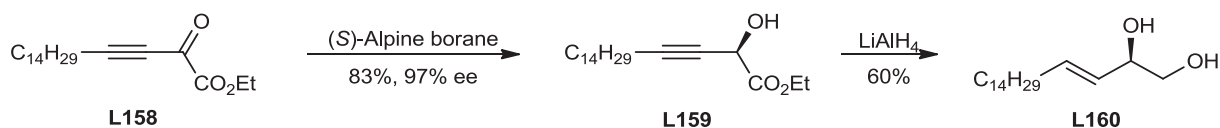
Sugai utilise l'époxyde **L155** comme précurseur.²⁷⁷ Celui-ci est transformé en α -hydroxyester β,γ -insaturé **L156** par traitement au perchlorate de magnésium. 5 étapes supplémentaires dont une étape de dédoublement enzymatique sont nécessaires pour obtenir l'ester **L157** (Schéma 149). La dernière étape de cette synthèse est le couplage de l'ester **L157** avec la partie aminée, celui-ci a également été réalisé par voie enzymatique. Cette approche chimio-enzymatique a permis d'obtenir le symbioramide avec un rendement total de 11,6 % en 12 étapes.

²⁷⁶ Mori, K.; Uenishi, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 41-48.

²⁷⁷ Takanami, T.; Tokoro, H.; Kato, D.; Nishiyama, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3291-3295.

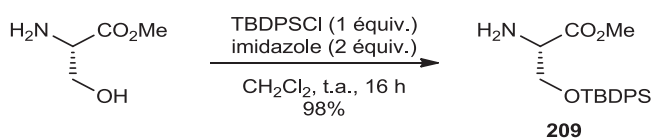


La dernière synthèse totale du symbioramide a été décrite en 2001 et repose sur la réduction énantiosélective de l' α -cétoester **L158** possédant une triple liaison en position β .²⁷⁸ L'utilisation de (*S*)-Alpine borane, dans les conditions de Midland²⁷⁹, permet d'obtenir l'alcool **L159** avec un excès énantiomérique de 97%. La réduction simultanée de l'alcyne et de l'ester conduit à l'alcool **L160** précurseur de la partie acide carboxylique du symbioramide (Schéma 150).



IV.3. Synthèse totale du symbioramide

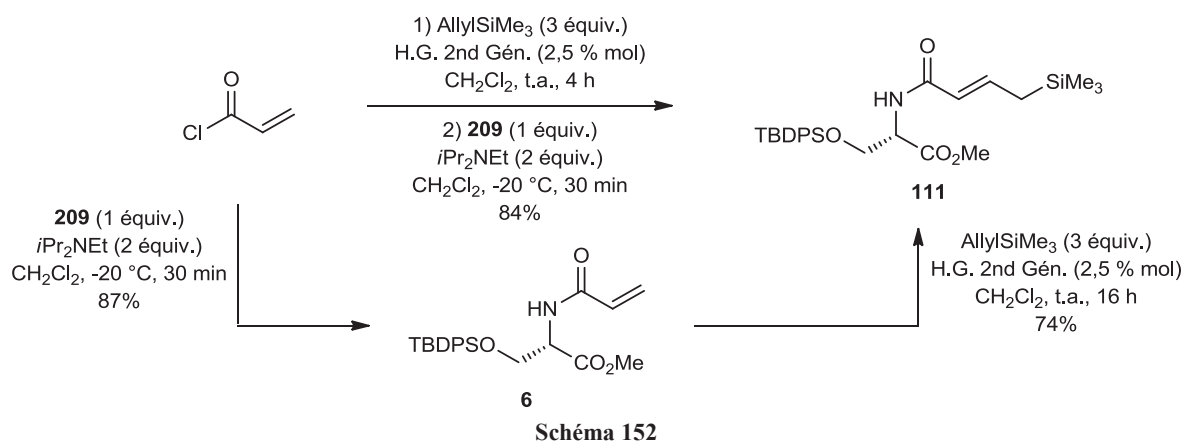
Cette synthèse linéaire du symbioramide repose sur l'utilisation de la *L*-sérine, acide aminé naturel disposant d'une chaîne latérale portant un alcool primaire et dont la stéréochimie est identique à la configuration absolue (*S*) du centre stéréogène en C² de la molécule naturelle. L'approche synthétique envisagée faisant intervenir une étape d'oxydation, l'hydroxyle de l'ester méthylique de la *L*-sérine est donc protégé sous la forme d'un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle compatible avec chacune des étapes de cette synthèse. Cette protection a été réalisée dans les conditions classiques donnant l'ester protégé **209** avec un rendement quasi quantitatif (Schéma 151).



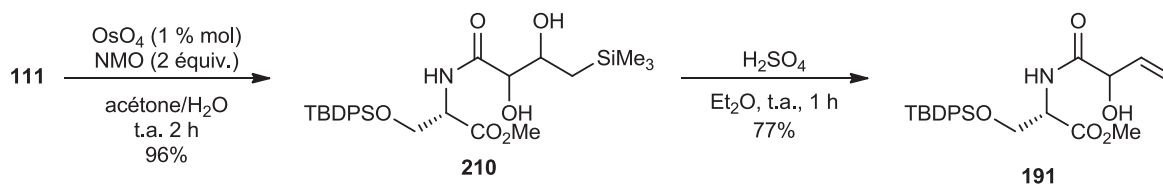
²⁷⁸ a) Prevost, S. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie Paris VI **2011**. b) Prevost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3213-3226.

²⁷⁹ Midland, M. M.; Lee, P. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3239-3241.

La seconde étape de cette synthèse est l'obtention du composé portant un motif allyltriméthylsilane **111**. Ce dernier a pu être synthétisé par les deux méthodes décrites dans le début de ce chapitre. Le traitement de cet ester par le chlorure d'acryloyle en milieu basique a conduit à l'acrylamide **6**, ce dernier a ensuite été transformé en allylsilane **111** par une réaction de métathèse croisée avec un rendement global, pour ces deux étapes de 64%. L'application de la méthode reposant sur la réaction de métathèse croisée entre l'allyltriméthylsilane et le chlorure d'acryloyle, puis le piégeage nucléophile par l'ester de la sérine protégée, a permis d'isoler le produit **111** avec un rendement de 84% (Schéma 152).



Nous avons alors appliqué notre méthodologie de synthèse des α -hydroxyamides. Ainsi, une dihydroxylation catalysée par le tétraoxyde d'osmium a été réalisée sur l'alcène silylé **111**, donnant en 2 heures de réaction, le diol 1,2 **210**. L'ajout d'acide sulfurique concentré sur celui-ci entraîne une élimination de type Peterson et conduit à l' α -hydroxyamide **191** avec 77% de rendement (Schéma 153).²⁸⁰



La réaction de métathèse croisée entre l'alcène **191** et l'hexadécène, en utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2nde génération, a permis d'obtenir l'alcène **205** de

²⁸⁰ A cette étape, les diastéréoisomères ont été séparés pour permettre la détermination de leurs configurations absolues.

configuration *E*. La protection de l'alcool secondaire a ensuite pu être réalisée dans des conditions douces (Schéma 154).

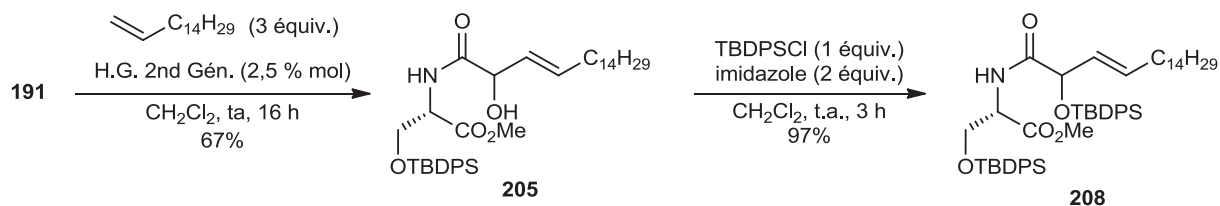


Schéma 154

La réduction de l'ester **208** a été réalisée en utilisant le borohydrure de sodium. Après cette étape, nous avons réalisé la séparation des deux diastéréoisomères. Les configurations absolues ayant été déterminées, nous avons pu isoler les alcools **211** de configuration (2*R*, 2'*R*) et **212** de configuration (2*R*, 2'*S*) avec un rendement total pour les deux diastéréoisomères de 68% (Schéma 155).²⁸¹

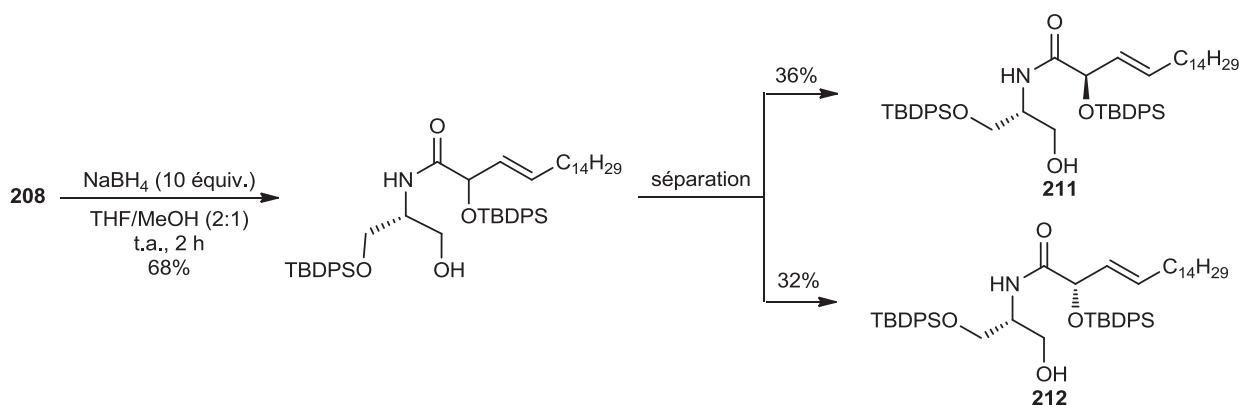


Schéma 155

Les dernières étapes de cette synthèse ont ensuite été réalisées. A partir de l'alcool **211**, l'aldéhyde correspondant a été synthétisé en utilisant les conditions de Swern. L'addition directe de bromure de pentadécylmagnésium à -20 °C a permis la conversion totale de l'aldéhyde en alcool secondaire dans un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères. La déprotection des alcools par le fluorure de tétrabutylammonium a conduit aux différents isomères du symbioramide avec un rendement total de 29% sur ces trois étapes combinées. La séparation des diastéréoisomères a pu être réalisée par CCM préparative (Schéma 156).

²⁸¹ Les deux diastéréoisomères **191**, dont les configurations ont été identifiées précédemment, ont été conduits indépendamment jusqu'à cette étape de réduction pour permettre l'identification de chacun des alcools par comparaisons de leurs rapports frontaux.

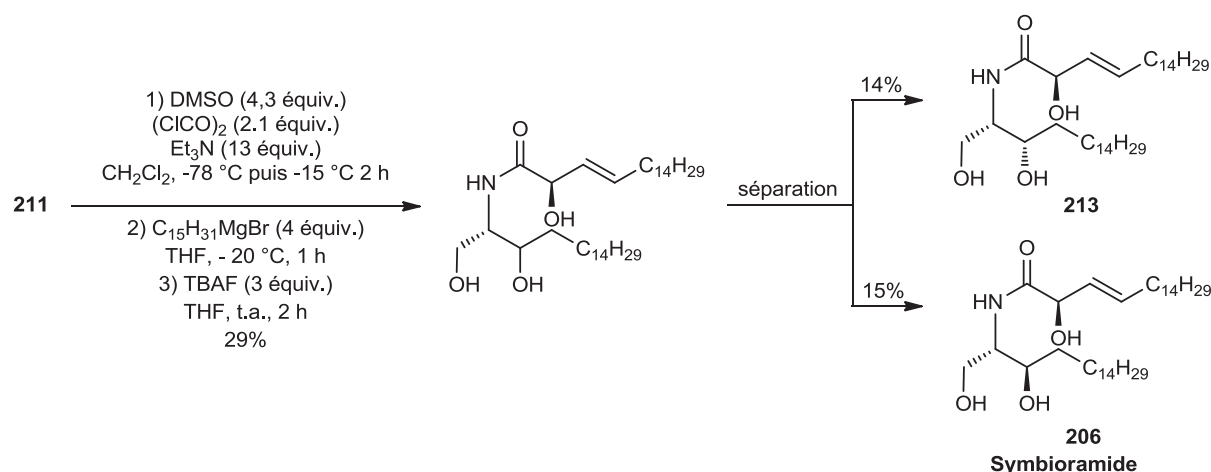


Schéma 156

La même séquence réactionnelle a été appliquée à l'alcool **212** fournissant, après séparation, les deux autres isomères du symbioramide (Schéma 157).

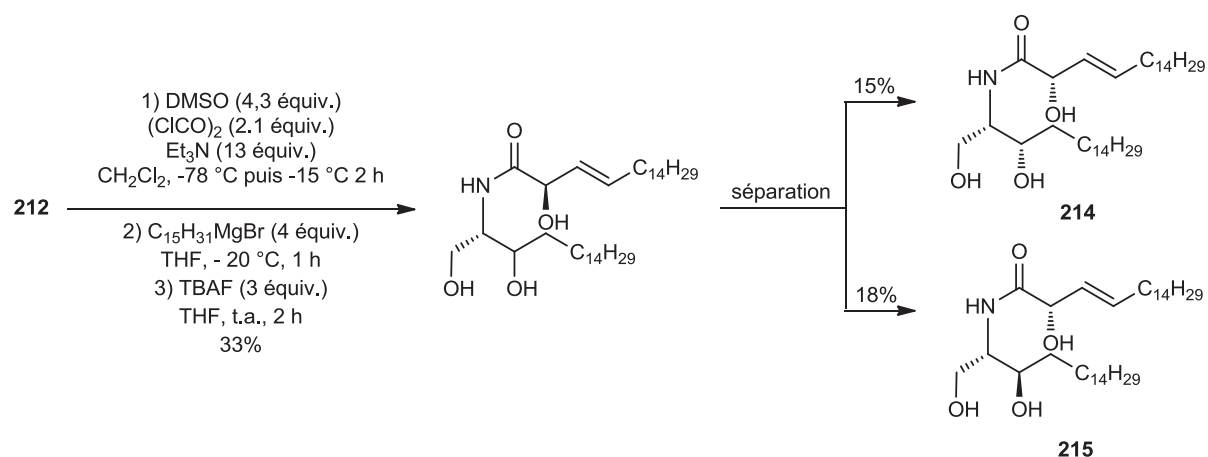


Schéma 157

La détermination de la configuration absolue du centre C³ a été réalisée en analysant les constantes de couplage ³J_{H1-H2} des acétates correspondants, ainsi que par analyse et comparaison avec les données de la littérature du pouvoir rotatoire de chacun des diastéréoisomères du symbioramide ou des acétates. Les acétates ont été obtenus à partir des alcools par réaction avec l'anhydride acétique (Schéma 158).

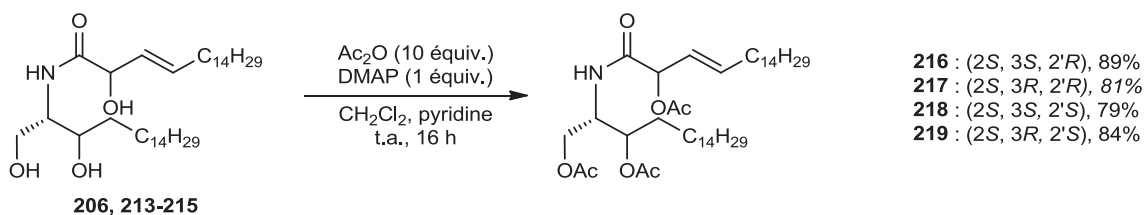


Schéma 158

La synthèse totale du symbioramide ainsi que ses diastéréoisomères a donc été réalisée pour la première fois de façon linéaire, en 10 étapes avec des rendements de l'ordre de 2% (Tableau 66).

Entrée	Diastéréoisomère	Rdt. Global (%)	Produit
1	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 2' <i>R</i>	1,99	213
2	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>R</i>	2,14	206
3	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 2' <i>S</i>	1,90	214
4	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 2' <i>S</i>	2,28	215

Tableau 66

V. Conclusion

Au cours de ce second chapitre, nous avons développé une réaction d'allylation d'aldéhydes, diastéréoconvergente et chimiospécifique, utilisant de nouveaux allylsilanes chiraux hautement fonctionnalisés rapidement accessibles à partir d'acrylamides. Cette réaction promue par les ions fluorures est compatible avec de nombreux inducteurs aminés comme la (*S*)- α -méthylbenzylamine, la proline ou les oxazolidinones d'Evans (Figure 45).

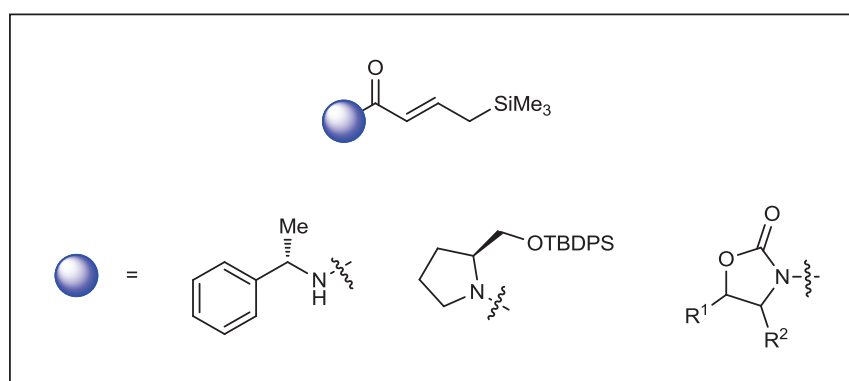


Figure 45

Cette méthodologie s'est montrée particulièrement intéressante dans le cas d'allylsilanes dérivés d'acides aminés pour lesquels d'importantes diastéréosélectivités ont été observées vis-

à-vis d'aldéhydes aliphatiques (Schéma 159). Cette réaction a pu être réalisée en utilisant une grande variété de chaînes latérales plus ou moins fonctionnalisées. La chimiospécificité de cette réaction a également permis de réaliser ces synthèses de β -hydroxyamides dans l'acétone, solvant éco-compatible, sans chute de la diastéréosélectivité.

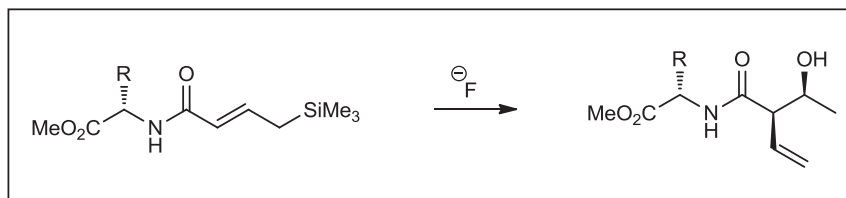


Schéma 159

L'étude de cette réaction a mis en évidence un contrôle de la sélectivité de la part de ces allylsilanes fonctionnalisés malgré un contrôle plus lointain qu'un contrôle 1,3 dans le cas d'aldéhydes chiraux.

Cette méthodologie a finalement été étendue au cas d'aldéhydes portant une amine protégée en position α permettant d'obtenir de nouveaux analogues d'acides γ -aminés. Cette réaction d'allylation d'aldéhydes aminés a également été réalisée en utilisant des allylsilanes portant des chaînes peptidiques de taille variée pouvant aller jusqu'à trois résidus d'acides aminés, avec des diastéréosélectivités intéressantes (Figure 46).

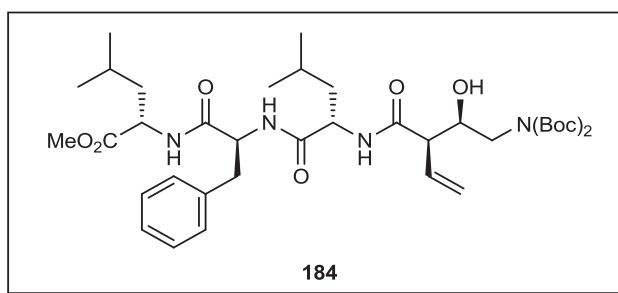


Figure 46

Enfin, une utilisation originale de ces allylsilanes fonctionnalisés a été trouvée permettant la synthèse d' α -hydroxyamides β,γ -insaturés de manière rapide par une méthodologie de synthèse reposant sur la dihydroxylation et l'oléfination de Peterson (Schéma 160).

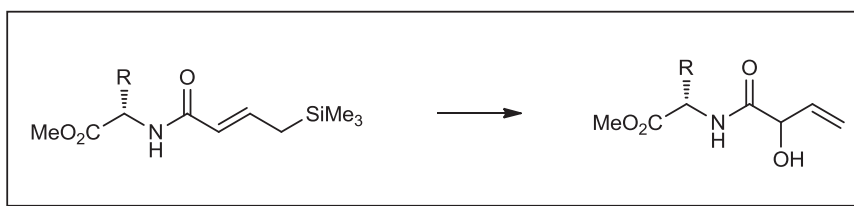


Schéma 160

Ces α -hydroxyamides β,γ -insaturés ont pu être fonctionnalisés par métathèse croisée. La synthèse totale du symbioramide a été réalisée afin d'illustrer le potentiel de ces nouveaux synthons chiraux de type γ -silylbut-2-énamides (Schéma 161).

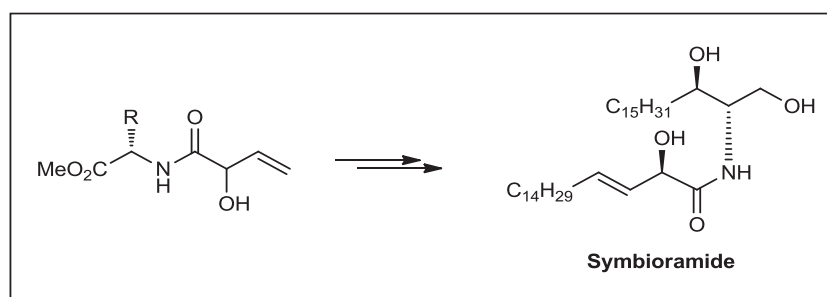


Schéma 161

CONCLUSION GENERALE
ET
PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

I. Conclusion

L'objectif de ces travaux de thèse a été le développement de nouvelles méthodologies de synthèse diastéréosélectives à partir de substrat chiraux dérivés d'acides aminés.

La première méthodologie de synthèse développée a exploité le caractère électrophile des acrylamides chiraux comme partenaires des réactions d'alkylation de type Friedel-Crafts utilisant des pyrroles non-protégés (Schéma 162).

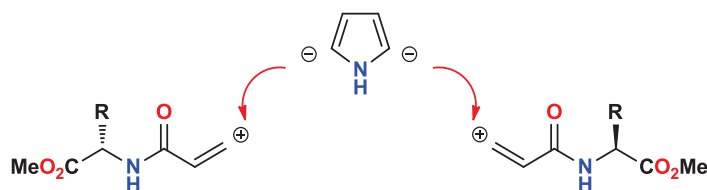


Schéma 162

Cette réaction d'alkylation utilisant des accepteurs de Michael a été optimisée, nous permettant d'obtenir des voies d'accès sélectives à chacun des pyrroles, monoalkylé et dialkylé avec de bons rendements. Les acrylamides dérivés de structures peptidiques ont également été utilisés comme partenaires de cette réaction (Schéma 163).

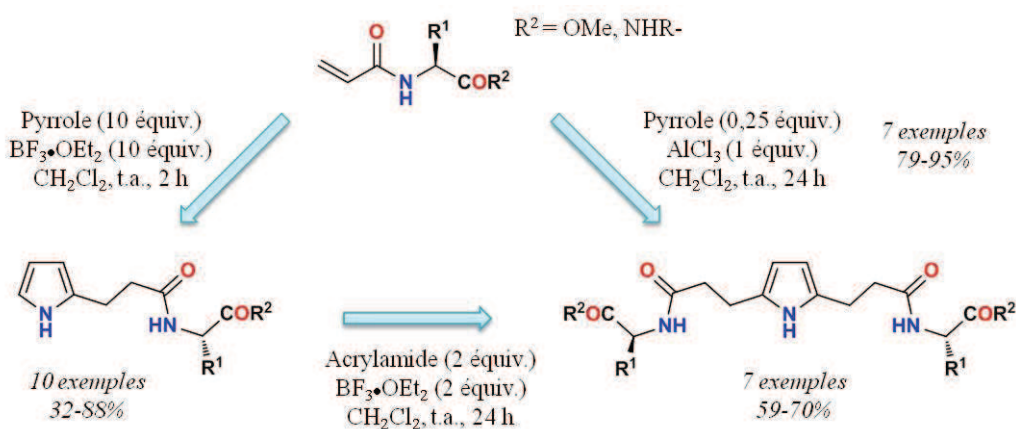


Schéma 163

L'ensemble de ces développements méthodologiques a conduit à l'obtention d'un grand nombre de pyrroloamides portant une ou deux chaînes de tailles et natures variable (Figure 47). Ces composés, pouvant être dissymétriques, font actuellement l'objet d'études complémentaires afin de déterminer leur capacité d'auto-organisation en solution.

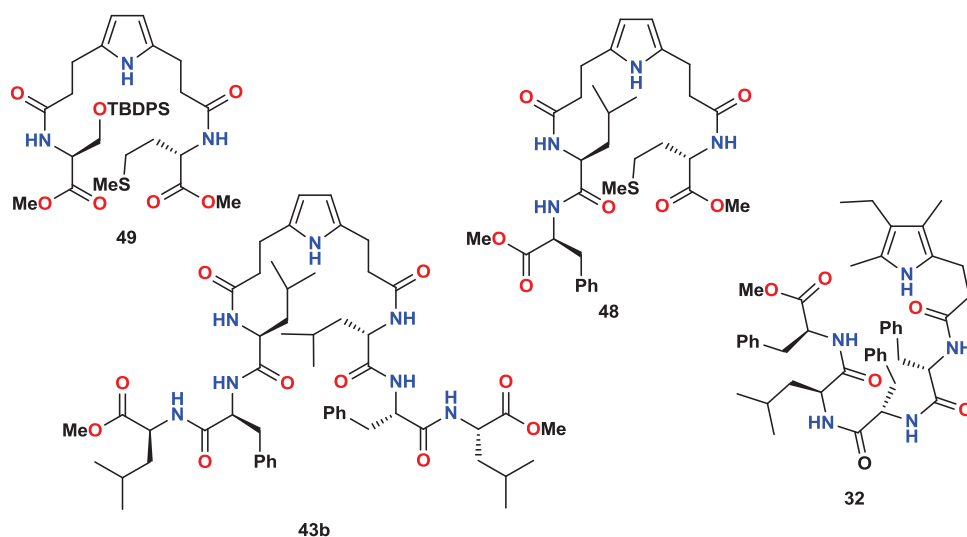


Figure 47

L'étude de l'aspect diastéréosélectif de cette réaction a révélé l'absence d'induction dans le cas d'acrylamides substitués, ni au moment de l'addition, ni lors de la protonation des énolates intermédiaires (Schéma 164).

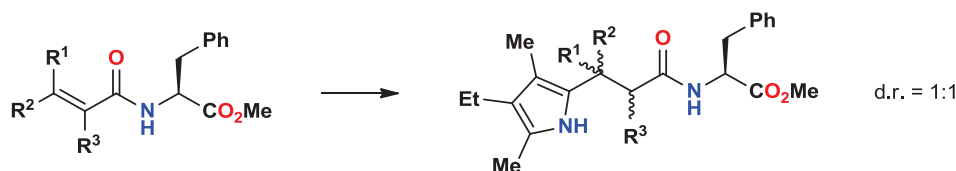


Schéma 164

Dans le cas d'acrylamides β,β -disubstitués, bien que les réactions soient plus lentes, les pyrroloamides correspondants ont été obtenus avec de bons rendements (Figure 48).

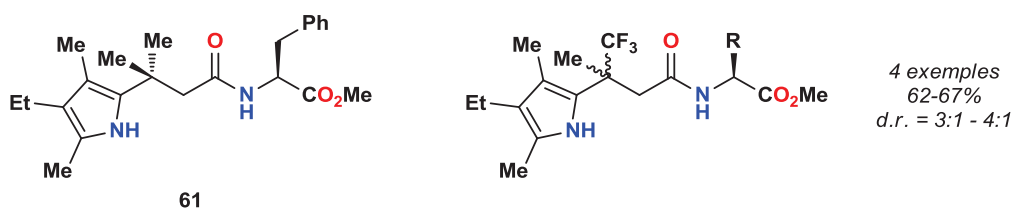


Figure 48

Une version diastéréosélective de cette réaction a été développée en utilisant des acrylamides cycliques possédant une géométrie plus rigide. Dans ces conditions, les lactames insaturés à cinq ou six centres ont conduit au pyrroloamides correspondants avec d'importants enrichissements diastéréoisomériques (Schéma 165).

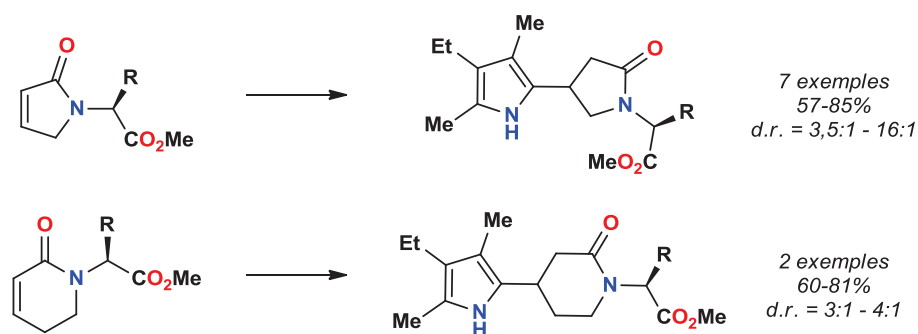


Schéma 165

Ces diastéréosélectivités peuvent aller jusqu'à un rapport de 16:1. Cette méthodologie de synthèse permettant de créer une liaison Csp^2 - Csp^3 a également été appliquée dans le cas d'acrylamides cycliques dipeptidiques avec des sélectivités importantes. Nous avons ainsi eu accès à un grand nombre de pyrroloamides hautement enrichis (Figure 49).

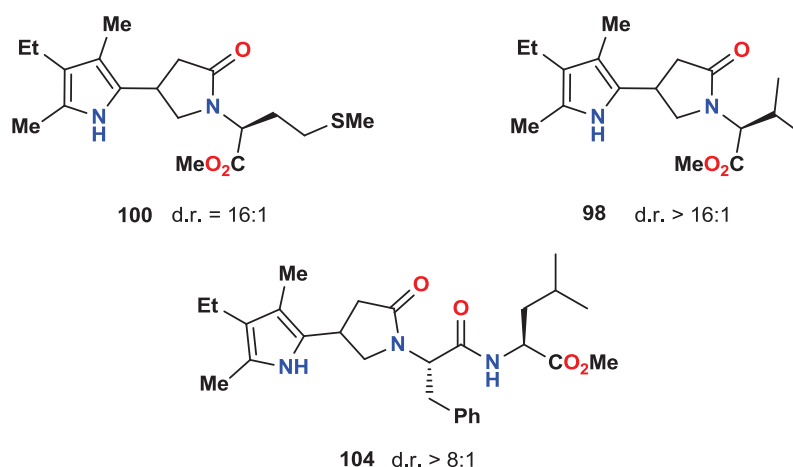


Figure 49

La seconde méthodologie développée au cours de ces travaux a reposé sur l'utilisation du caractère nucléophile des dérivés d'acrylamides chiraux portant un motif allylsilane conjugué. Cette réactivité singulière permet des réactions chimiospécifiques vis-à-vis d'aldéhydes laissant possible l'utilisation de l'acétone comme solvant (Schéma 166).

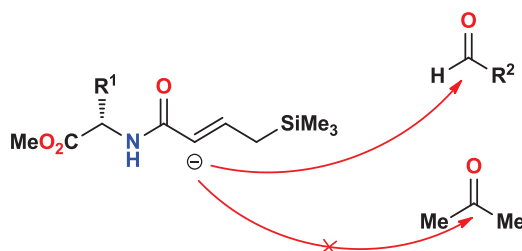


Schéma 166

Cette méthodologie de synthèse, utilisant de nouveaux agents d'allylation chiraux et hautement fonctionnalisés, a permis d'obtenir une grande variété d'alcools homoallyliques, majoritairement de relation *syn*, portant une fonction amide en position 1. De bonnes diastérosélectivités ont été obtenus dans le cas d'aldéhydes aliphatiques (Schéma 167).



Schéma 167

Ces nouveaux allylsilanes fonctionnalisés ont également été utilisés sur des aldéhydes α -aminés *N,N*-diprotégés, nous donnant accès à de nombreux aminoalcools de façon diastérosélective (Figure 50).

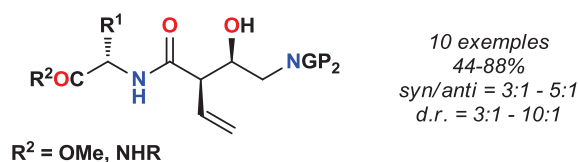


Figure 50

Cette réaction permet d'avoir rapidement accès à des structures peptidiques complexes composés d'une séquence d'acides aminés α suivi d'un analogue d'acide aminé γ (Schéma 168).

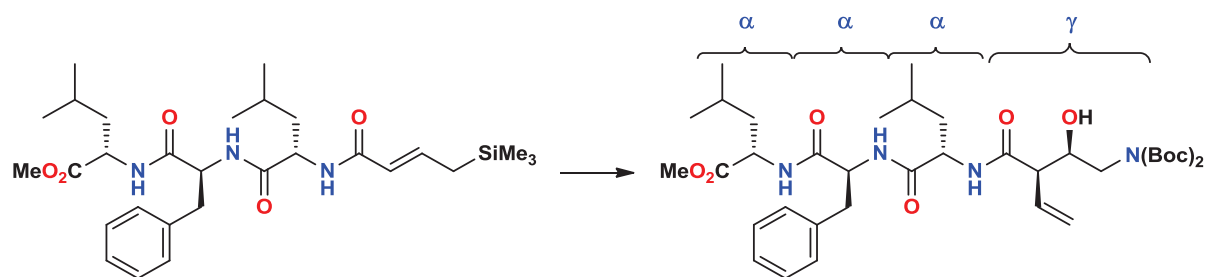


Schéma 168

De nouvelles structures de type α -hydroxyamides β,γ -insaturés, structures présentes dans de nombreuses molécules bioactives, ont pu être obtenus rapidement à partir d'allylsilanes fonctionnalisés (Schéma 169).

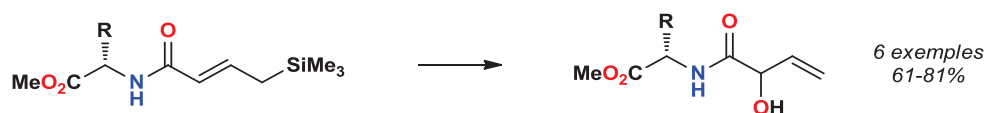


Schéma 169

L'utilisation de cette méthodologie en synthèse multi-étape a été illustrée au cours de l'une des plus courtes synthèses totale du symbioramide, réalisée en seulement 10 étapes avec un rendement global de 2,1% (Figure 51).

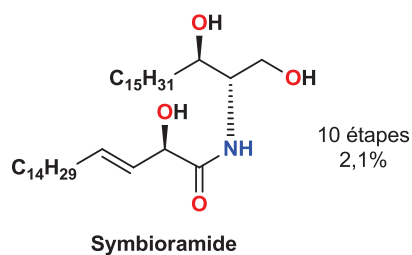


Figure 51

II. Perspectives

Concernant les perspectives de ces travaux, les objectifs sont de finaliser les études de structuration du pyrroloamide **43b** portant trois résidus d'acides aminés (Figure 52).

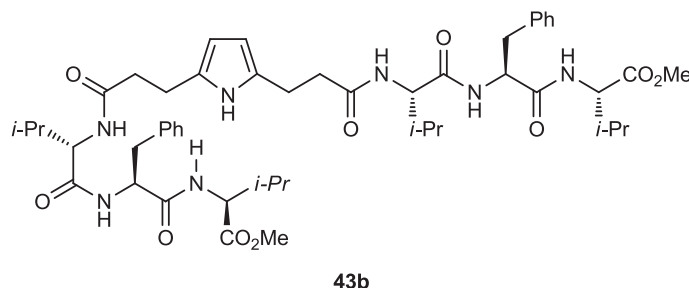


Figure 52

Nous envisageons également d'étudier, par les mêmes méthodes spectroscopiques, des pyrroloamides plus longs, composés de quatre acides aminés par chaîne (Figure 53). Pour cela, nous devons contourner les problèmes de solubilité des acrylamides peptidiques de grand poids moléculaire.

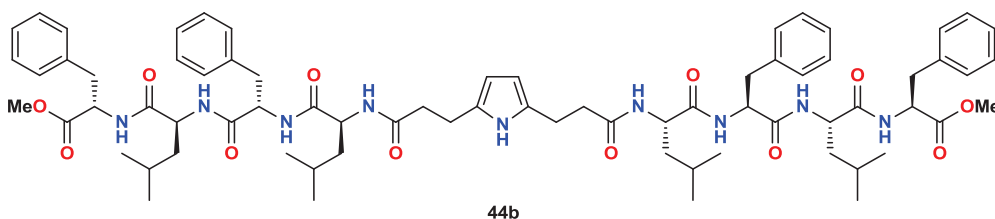
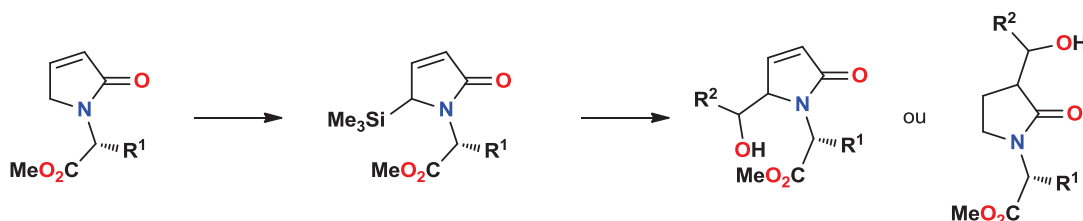


Figure 53

Comme nous l'avons fait dans le cas de la méthodologie d'alkylation de Friedel-Crafts, nous envisageons la synthèse et l'utilisation d'allylsilanes fonctionnalisés inclus dans des structures cycliques à cinq centres pouvant être directement obtenus à partir des γ -lactames insaturés correspondants. L'étude de la diastéréosélectivité et de la régiosélectivité de cette réaction d'allylation fournira une approche complémentaire au présent travail (Schéma 170).



La réactivité des composés de type γ -silylbut-2-énamides ne se limite pas au seul cas des allylations diastéréosélectives. En effet, ces nouveaux synthons chiraux peuvent être des précurseurs de choix permettant l'obtention d'un grand nombre de structures. Nous pouvons envisager le développement de nouvelles méthodologies de synthèse basées sur le piégeage d'un anion allylique, généré à température ambiante par les ions fluorures, par des espèces électrophiles (Schéma 171).

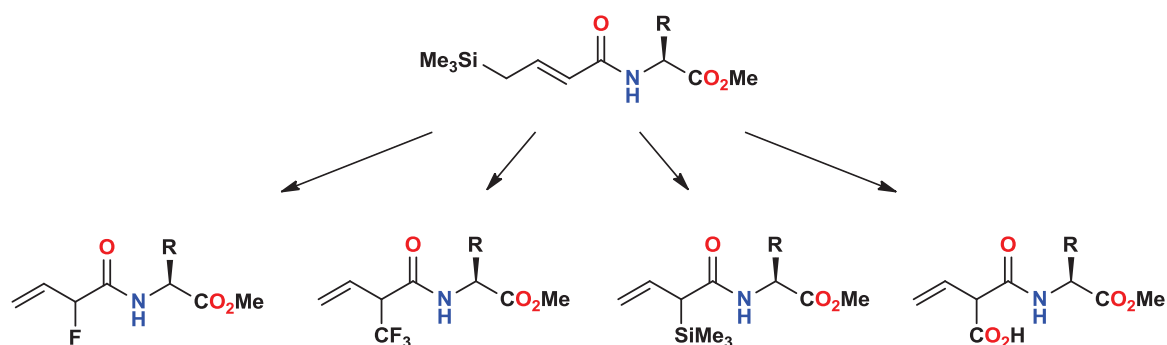


Schéma 171

La convergence des deux méthodologies de synthèse développées au cours de ces travaux sera envisagée en synthétisant des pyrroloamides portant des séquences peptidiques modifiées. L'étude de leur structuration en solution sera également envisagée. Pour cela, nous nous intéresserons à deux cas précis.

Le premier sera composé d'un enchaînement d'acides aminés de type γ - α - α (Figure 54).

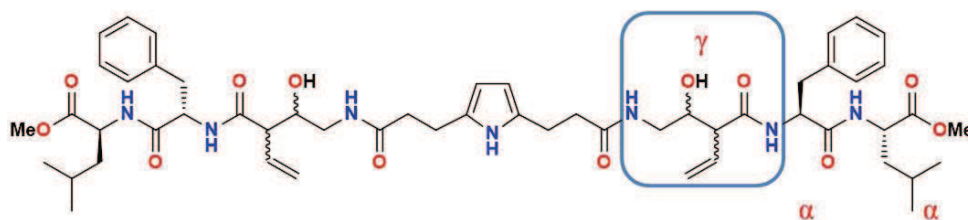


Figure 54

La première voie de synthèse envisagée pour obtenir le composé ciblé, repose sur la préparation d'un acrylamide à partir de l'ainoalcool **183** obtenu par notre méthodologie d'allylation diastérosélective d'aldéhydes α -aminés. Cet acrylamide peut être utilisé sous sa forme hydroxyle libre **220** ou protégée par un groupement triisopropylsilyle **221** (Schéma 172).

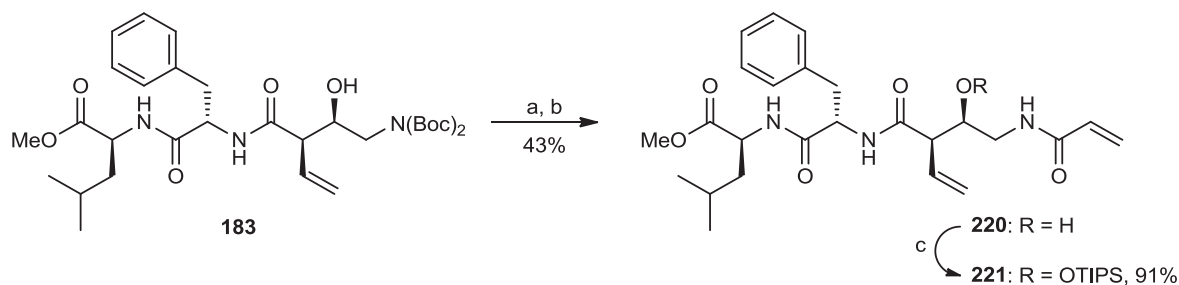


Schéma 172. Conditions: (a): TFA, CH₂Cl₂, t.a., 2 h. (b): AcryloylCl/Et₃N, CH₂Cl₂, -15 °C, 1 h. (c): TIPSOTf/2,6-lutidine, CH₂Cl₂, t.a., 20 min.

La seconde étape est l'application de notre méthodologie d'alkylation de pyrrole de type Friedel-Crafts. Malheureusement, cette réaction n'a pas pu être réalisée dans le cas de l'acrylamide **220**, en utilisant les acides de Lewis ayant présenté les meilleurs résultats dans le cas d'acrylamides d'ainoesters naturels. La même absence de réactivité a été observée lorsque l'hydroxyle de l'acrylamide est protégé (Schéma 173).

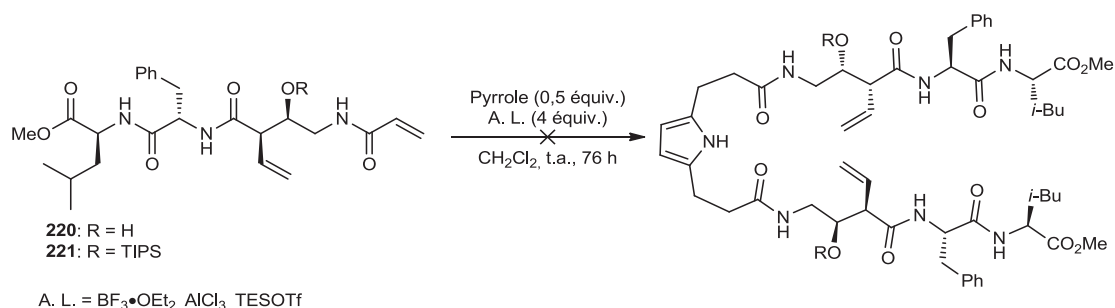


Schéma 173

Malgré cet échec, nous envisageons d'obtenir ce composé **222** par une méthode alternative basée sur l'allylation diastérosélective du dialdéhyde **223** en utilisant l'allylsilane **118** dérivant d'un dipeptide. Le dialdéhyde **223** pourrait être obtenu via la double alkylation du pyrrole par l'acrylamide de la glycine **224**, suivi de la réduction des esters (Schéma 174).

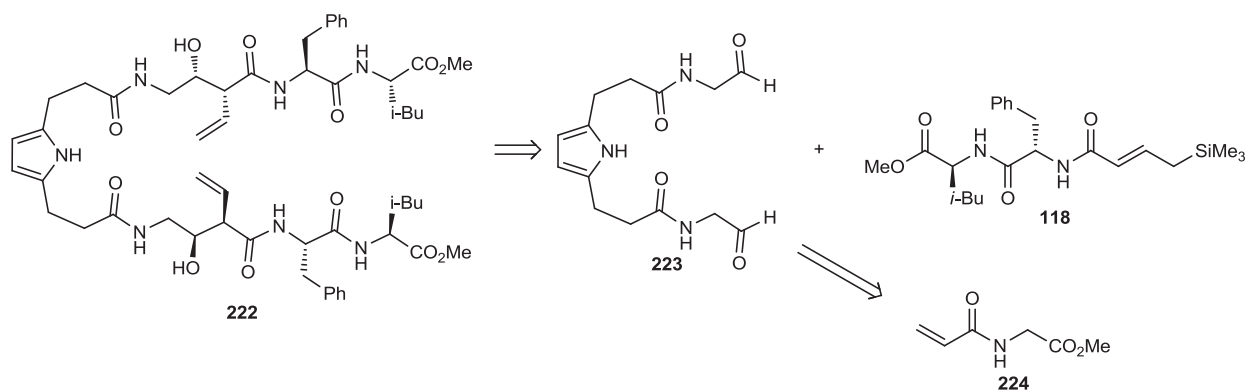


Schéma 174

Le second cas pouvant être envisagé est le pyrroloamide portant des séquences d'acides aminés de type α - γ - α (Figure 55).

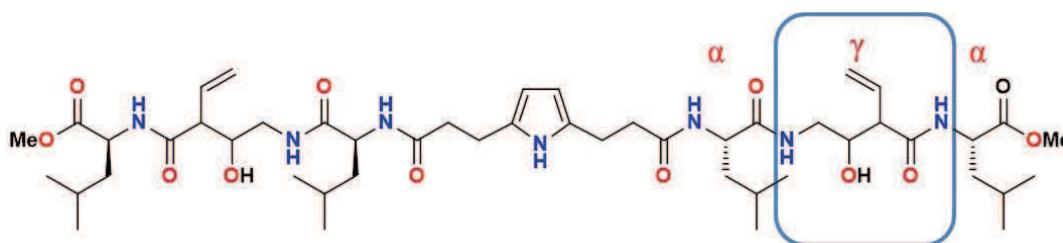


Figure 55

Pour cela, une réaction d'allylation diastérosélective sera réalisée entre l'aldéhyde **227**, obtenu rapidement à partir de la *N*-Boc-leucine, et l'allylsilane **110**. Le produit d'addition sera transformé en acrylamide **226** et additionné sur le pyrrole (Schéma 175).

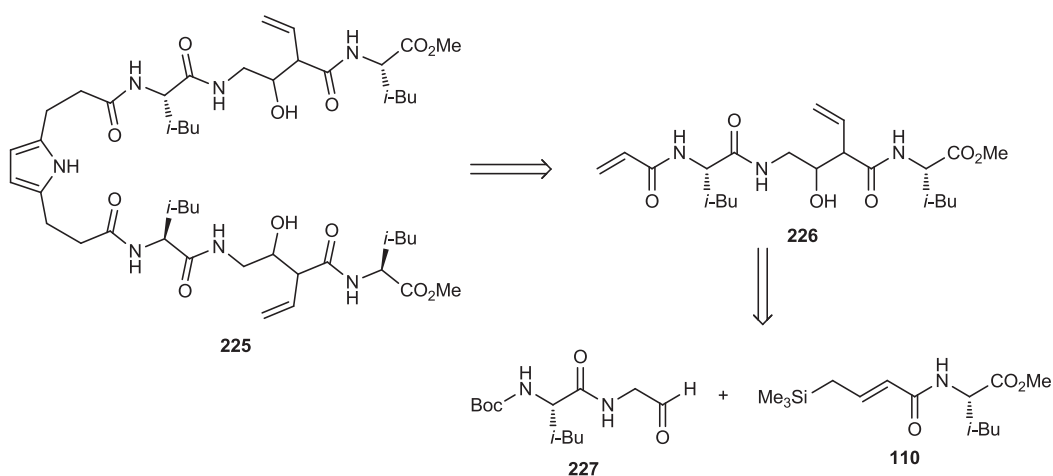


Schéma 175

EXPERIMENTAL SECTION

Experimental Section

I. General informations

I.1. Solvents and reagents

All reactions were conducted under an N₂ atmosphere and oven flamed glassware was used. Low temperature experiments were carried out by cooling down the flasks with the suitable bath: 0 °C : Water / ice. -20 °C : 30 % NaCl / ice. -40 °C : CH₃CN / dry ice. -78 °C : acetone / dry ice. -100 °C : Et₂O / dry ice maintained with liquid N₂.

Most of commercially available reagents were used as received except aldehydes which were distilled prior to use. Pyrroles were also distilled if their colors turned to brown. BF₂(OTf) was prepared following the Aggarwal procedure. TMS(NTf₂) was prepared following the Ghosez procedure.

Acetonitrile, DMF, DMSO, Et₂O and methanol were purchased in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves under N₂, and were used without further purification. Toluene and CH₂Cl₂ were distilled from calcium hydride. THF was distilled under N₂ from sodium using benzophenone as indicator. Acetone was used as received.

I.2. Purification

Flash column chromatography was carried out under pressure on Merck silica gel 40-60 mesh. TLC were performed on 0,25 mm E. Merck 5735 Kieselgel silica gel coated aluminium plates (60 F₂₅₄) using UV radiation (254 nm) as visualizing agent and using solutions of *p*-anisaldehyde–sulfuric acid–acetic acid in EtOH or KMnO₄–K₂CO₃ in water followed by heating as developing agent. Preparative TLC were performed using 2.0 mm Macherey-Nagel pre-coated TLC plates SIL G-200.

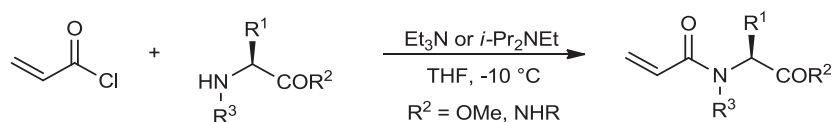
1.3. Analysis

^1H NMR, ^{19}F NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker Avance 300 MHz (^1H), 282 MHz (^{19}F) and 75 MHz (^{13}C), and calibrated using solvent as internal standard (^1H : CDCl_3 7.26 ppm; ^{13}C CDCl_3 77.16 ppm). Splitting patterns are abbreviated as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m) or a combination of these. The number of protons (n) for a given resonance is indicated by $n\text{H}$, and coupling constants are reported as a J value in Hz. IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer using a ZnSe plate (ATR). Absorption bands are reported in cm^{-1} . High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using electrospray ionization (ESI) on a LC WatersAcquity coupled to a Waters LCT Premier XE instrument and accurate to ± 0.001 . Optical rotations were measured at 25°C in thermostated environment and with $\lambda = 589 \text{ nm}$; concentrations are expressed in g.mL^{-1} . Melting points were measured on a Kofler bench and are uncorrected.

II. Procedures

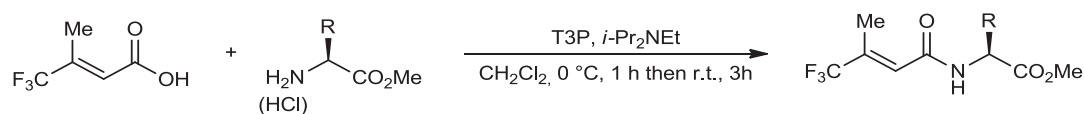
II.1. General procedures A-B for acrylamides synthesis

II.1.1. General procedure A : Synthesis of acrylamides



Amine (or peptide) (4.6 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry THF (20 mL for 5 mmol), at -10 °C, Et₃N (primary amine, 1.24 mL) or *i*-Pr₂NEt (secondary amine, 1.6 mL) (9.2 mmol, 2.0 equiv.) was added. At -20 °C the corresponding acyl chloride (4.4 mmol, 0.95 equiv.) (cinnamoyl chloride was dissolved in the minimum amount of THF) was slowly added and the reaction mixture was kept below -10 °C until completion. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the desired product. This procedure can be used in a 5-10 g scale synthesis.

II.1.2. General procedure B : Synthesis of trifluoromethylcrotonamides

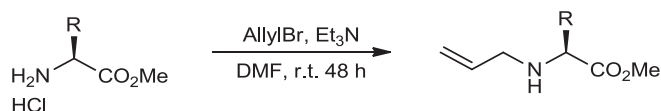


Amine (4.6 mmol, 1.0 equiv.) and (*E*)-3-(trifluoromethyl)crotonic acid (0.54 mL, 4.6 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in dryl CH_2Cl_2 (25 mL for 5 mmol). At 0 °C, propylphosphonic anhydride (50 % wt in DMF solution, 3.2 g, 5.1 mmol, 1.1 equiv.) was slowly added followed by *i*- Pr_2NEt (1.6 mL, 9.2 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at room temperature for 3 h then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding trifluoromethylcrotonamide.

II.2. General procedures C-E for unsaturated lactams synthesis

II.2.1. General procedure C : *N*-allylaminoesters synthesis

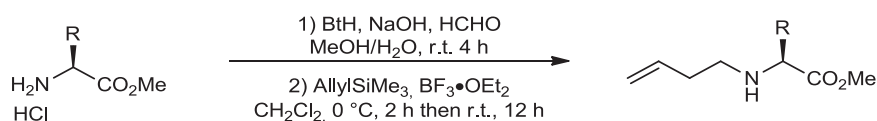
N-allylaminoesters were prepared according to Arora's procedure.¹¹⁸



Allyl bromide (27.5 mmol, 2.3 mL, 2.5 equiv.) was added to a solution of aminoester hydrochloride (11.0 mmol, 1.0 equiv.), DMF (25 mL) and Et_3N (38.4 mmol, 5.3 mL, 3.5equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to 25 °C and stirred for 48 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried with MgSO_4 filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding *N*-allylaminoester

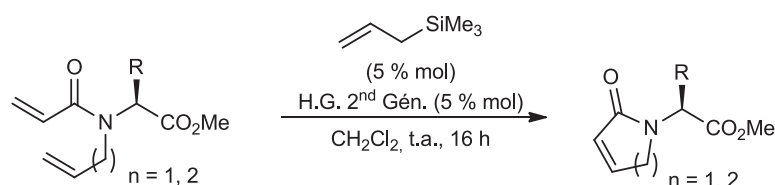
II.2.2. General procedure D : *N*-homoallylamino esters synthesis

N-homoallylaminoesters were prepared according to Katritzky's procedure.¹³⁰



To a solution of benzotriazole (1.31 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.), aminoester hydrochloride (10.0 mmol, 1.0 equiv.) and NaOH (0.4 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH/H₂O (20/10 mL) was added formaldehyde (0.82 mL, 10.0 mmol, 37% aqueous solution). The mixture was stirred at room temperature for 4 h. the products were extracted with diethyl ether. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was directly dissolved in dry CH₂Cl₂ with allyltrimethylsilane (2.38 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) and cooled to 0 °C before BF₃•OEt₂ (1.85 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) was added. The mixture was allowed to react at 0 °C for 2 h and at 25 °C for 12 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of Na₂CO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding *N*-homoallylaminoester.

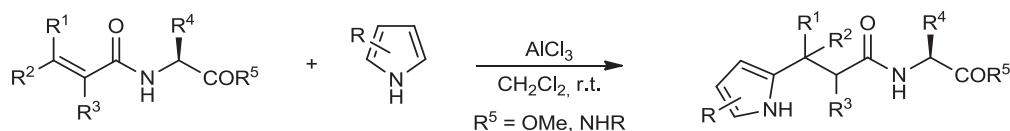
II.2.3. General procedure E : ring closing metathesis



The freshly purified *N*-allyl-*N*-acryl or *N*-homoallyl-*N*-acryl amino ester (0.7 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (10 mL). Allyltrimethylsilane (0.01 mL, 0.03 mmol, 5 mol %) as ring closing metathesis activator was added to the solution. 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst (22 mg, 0.03 mmol, 5 % mol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The crude was concentrated under reduced pressure and directly purified over silica gel to give the desired unsaturated lactam.

II.3. General procedures F-I for Friedel-Crafts alkylation

II.3.1. General procedure F : alkyl-substituted pyrrole alkylation

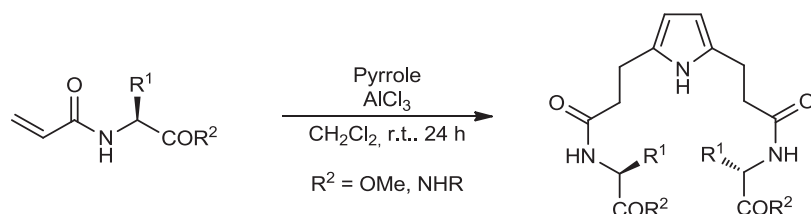


This procedure is suitable for 2-ethylpyrrole, 2,4-dimethylpyrrole and 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole and all kind of acrylamides. Acrylamide (0.86 mmol, 1.0 equiv.) and pyrrolic compound (0.95 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) with AlCl_3 (126 mg, 0.95 mmol, 1.1 equiv.). The reaction was stirred at room temperature until completion. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding product.

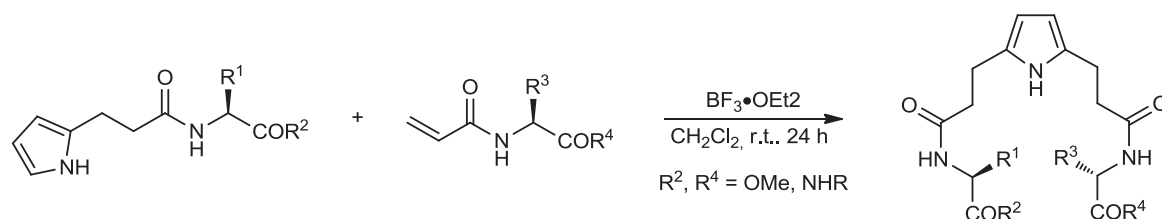
II.3.2. General procedure G : pyrrole monoalkylation



Acrylamide (0.86 mmol, 1.0 equiv.) and pyrrole (0.6 mL, 8.6 mmol, 10 equiv.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.06 mL, 8.6 mmol, 10 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding product.

II.3.3. General procedure H : pyrrole dialkylation

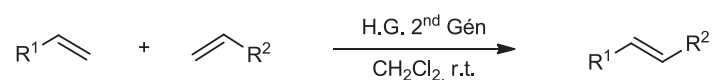
Acrylamide (2.15 mmol, 4.0 equiv.) and pyrrole (0.04 mL, 0.54 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) with AlCl_3 (72 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding product.

II.3.4. General procedure I : alkylation of pyrroloamide

Acrylamide (1.34 mmol, 2.0 equiv.) and pyrroloamide (0.67 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (10 mL) with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.17 mL, 1.34 mmol, 2.0 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding product.

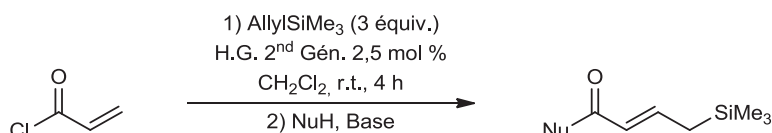
II.4. General procedures J-K for cross metathesis

II.4.1. General procedure J : classical cross metathesis



In a flask, olefin (4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (50mL) with alkene partner (12.0 mmol, 3.0 equiv.). Appropriate amount (2.5 or 5 mol %) of 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure and the crude was directly purified over silica gel to give the corresponding cross metathesis product.

II.4.2. General procedure K : One pot synthesis of fonctionalized allylsilanes

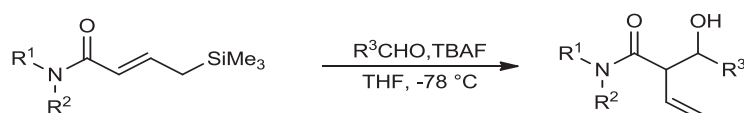


In a flask, allyltriméthylsilane (2.22 mL, 13.8 mmol, 3.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (20 mL), acryloyl chloride (0.38 mL, 4.6 mmol, 1.0 equiv.) and 2nd generation Hoveyda-Grubbs catalyst (73 mg, 2.5 % mol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The obtained solution was slowly added to a solution of nucleophile.

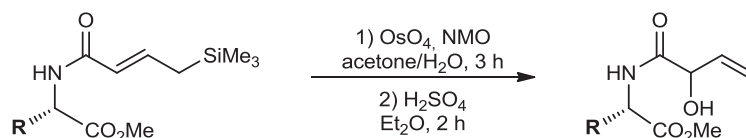
1) at -20 °C to a solution of amino ester hydrochloride (4.6 mmol, 1.0 equiv.) in THF (15 mL) followed by Et_3N (1.3 mL, 9.2 mmol, 2.0 equiv.) and stirred for 1 h.

2) at -78 °C to a previously mixed (1 h) solution of oxazolidinone (4.6 mmol, 1.0 equiv.) and BuLi (5.06 mmol, 1.1 equiv.) in THF (15 mL) and stirred for 1 h then warmed to room temperature for 2 h.

After completion, reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding allylsilane.

II.5. General procedure L : TBAF promoted allylation

Functionnalized allylsilane (0.47 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry THF or acetone (10 mL). At -78 °C aldéhyde (0.56 mmol, 1.2 equiv.) was added followed by TBAF (0.52 mL, 0.52 mmol, 1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C until completion then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding homoallylic alcohol.

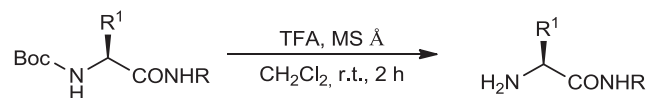
II.6. General procedure M : α -hydroxyamides synthesis

In a flask, γ -silylbut-2-enamide (2.0 mmol 1.0 equiv.) was dissolved in acetone (20 mL) with NMO (0.94 g, 8.0 mmol, 4.0 equiv) and water (20 mL) was added to the solution. Osmium tetraoxyde (5 mol %) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After completion, pH of the solution was adjusted to 4 with NH_4Cl solution and HCl 1N, extracted with EtOAc, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was dissolved in Et_2O and concentrated H_2SO_4 was added to the solution. The reaction was stirred for 1 hour, after completion, 50 mL of saturated aqueous NaHCO_3 solution was slowly added. The solution was extracted with EtOAc, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel to give the corresponding product.

II.7. Miscellaneous procedures

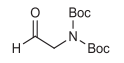
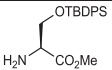
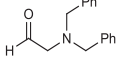
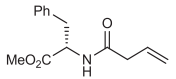
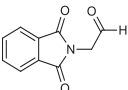
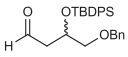
Corresponding peptides were prepared using the classical peptidic coupling procedure.²⁸²

General procedure for *N*-Boc deprotection



N-Boc-peptide was dissolved (3 mmol, 1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ and 4Å molecular sieve. TFA (0.69 mL, 9 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h before excess of TFA was evaporated under reduced pressure. The crude was dissolved in EtOAc and neutralized with saturated NaHCO₃ solution until pH = 6. After extraction with EtOAc the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure and used without further purification.

These products were prepared following the well known procedures:

Product	n°	Reference	Product	n°	Reference
	172	240		209	283
	173	241		196	284
	174	285			
	169	229			

²⁸² a) Han, S. -Y.; Kim, Y. -A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467. b) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602.

²⁸³ Choi, W. J.; Ahn, H. S.; Kim, H. O.; Kim, S.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6241-6243.

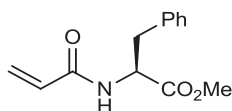
²⁸⁴ Hillery, A. M.; Toth, I.; Shaw, A. J.; Florence, A. T. *J. Control. Release* **1996**, *41*, 271-281.

²⁸⁵ Nasopoulou, M.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Dive, V.; Yiotakis, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7222-7228.

III. Characterization

III.1. Acrylamides

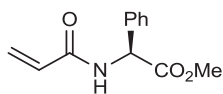
1 : (S)-methyl 2-acrylamido-3-phenylpropanoate²⁸⁶



Mol. Wt. : 233.26 g/mol

The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by recrystallization from heptane and CHCl_3 or by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). White solid (0.93 g, 87%). **Mp** = 90-92 °C (Lit. 89-90 °C). **R_f** = 0.5 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +140.8^\circ$ (c 1.2, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +141.7^\circ$, c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3325, 2948, 1735, 1654, 1522, 1353, 1216 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.97 (dt, $J = 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24 – 3.11 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 165.2, 135.9, 130.1, 129.0, 128.3, 126.9, 126.8, 53.3, 52.1, 37.5. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234.1130, found: 234.1137.

2 : (S)-methyl 2-acrylamido-2-phenylacetate²⁸⁷



Mol. Wt. : 219.24 g/mol

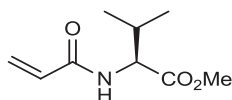
The title compound was prepared from (*S*)-phenylglycine methyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/ EtOAc , 7:3). White solid (0.92 g, 91%). **Mp** = 88-89 °C. **R_f** = 0.31 (Cyclohexane/ EtOAc , 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +159.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -184.3^\circ$, c 4.0, MeOH for (*R*)-enantiomer). **IR** (neat) ν 3308, 1743, 1654, 1535, 1411, 986, 732 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.30 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz,

²⁸⁶ a) Buen, M. P.; Cativiela, C. A.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6551-6555. b) Sanda, F.; Abe, T.; Endo, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1997**, 35, 2619-2629.

²⁸⁷ Sakota, N.; Koine, N. *Nippon Kagaku, Zasshi* **1967**, 88, 1087-1091.

1H), 5.67 – 5.63 (m, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 164.8, 136.5, 130.1, 129.1, 128.7, 127.6, 127.4, 56.5, 52.9. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.0974, found: 220.0981.

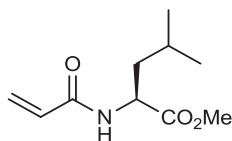
3 : (S)-methyl 2-acrylamido-3-methylbutanoate^{209, 287}



Mol. Wt. : 185.22 g/mol

The title compound was prepared from *L*-valine methyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). White waxy solid. (0.66 g, 78%). R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25}$ = - 37.2° (c 1.2, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_D^{21.5}$ = - 44°, c 1.0, MeOH). IR (neat) ν 3293, 2961, 1742, 1657, 1627, 1533, 1205, 1150, 988 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.29 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.16 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 165.5, 130.5, 127.3, 57.2, 52.3, 31.5, 19.0, 18.0. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.1130, found: 186.1136.

4 : (S)-methyl 2-acrylamido-4-methylpentanoate^{209, 286, 288}



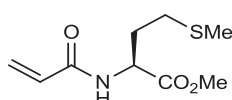
Mol. Wt. : 199.25 g/mol

The title compound was prepared from *L*-leucine methyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /EtOAc, 9:1). White solid (0.81 g, 88%). Mp = 58-59 °C (Lit. 59-61 °C). R_f = 0.45 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 9:1). $[\alpha]_D^{25}$ = - 2.2° (c 1.0, CHCl_3) (Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = - 1.6°, c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3255, 2955, 1747, 1654, 1544, 1417, 1205, 1149, 985 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.32 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H),

²⁸⁸ Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Andreasen, P.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7512-7519.

4.74 (td, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 165.5, 130.3, 126.7, 52.0, 50.6, 40.9, 24.6, 22.6, 21.5. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1287, found: 200.1294.

5 : (S)-methyl 2-acrylamido-4-(methylthio)butanoate²⁸⁷

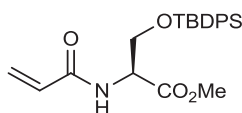


$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

Mol. Wt. : 217.29 g/mol

The title compound was prepared from *L*-methionine methyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). White solid (0.79 g, 79%). **Mp** = 54–55 °C (Lit. 51–52 °C). **R_f** = 0.32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.6^\circ$ (c 1.1, MeOH) (Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40^\circ$, c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3222, 3050, 2935, 1746, 1735, 1652, 1544, 1171, 958, 729 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 165.4, 130.2, 127.0, 52.3, 51.3, 31.2, 29.8, 15.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.0851, found: 218.0859.

6 : (S)-methyl 2-acrylamido-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propanoate



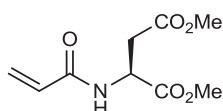
$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}$

Mol. Wt. : 411.57 g/mol

The title compound was prepared from *O*-protected *L*-serine methyl ester **222** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/ EtOAc , 8:2). White solid (1.65 g, 87%). **Mp** = 54–55 °C. **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/ EtOAc , 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39.3^\circ$ (c 1.4, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2955, 1859, 1746, 1662, 1427, 1104, 735, 699 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.59 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 6H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.82 (dt, J

= 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 55.9, 10.2, 3.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 164.9, 135.4, 135.3, 132.8, 132.6, 130.3, 129.9, 129.8, 127.7, 127.7, 126.9, 64.3, 54.2, 52.3, 26.6, 19.2. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.1944, found: 412.1935.

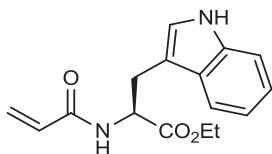
7 : (S)-dimethyl 2-acrylamidosuccinate



Mol. Wt. : 215.29 g/mol

The title compound was prepared from *L*-aspartate dimethyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). White solid (0.81 g, 82%). **Mp** = 72-74 °C. **R_f** = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 37.0° (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 2955, 1733, 1661, 1528, 1437, 1210, 1169, 987, 731 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.89 (ddd, J = 42.3, 17.2, 4.7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.7, 164.9, 129.9, 126.6, 52.1, 51.4, 48.2, 35.4. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.0872, found: 216.0870.

8 : (S)-ethyl 2-acrylamido-3-(1H-indol-3-yl)propanoate

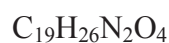
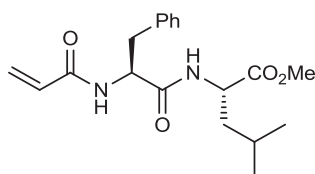


Mol. Wt.: 286.33 g/mol

The title compound was prepared from *L*-tryptophan ethyl ester hydrochloride following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). White waxy solid (1.04 g, 79%). **R_f** = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 97.5° (c 1.2, CHCl_3). IR (neat) ν 3286, 1727, 1658, 1516, 1202, 737 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.05

(dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 165.5, 136.2, 130.3, 127.5, 127.0, 123.2, 121.8, 119.2, 118.3, 111.4, 109.2, 61.5, 53.3, 27.5, 13.9. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1396, found: 287.1396.

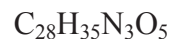
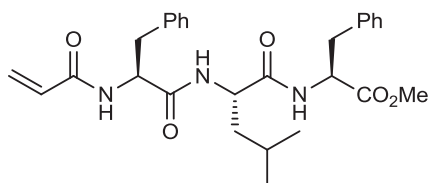
9 : (S)-methyl 2-((S)-2-acrylamido-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



Mol. Wt. : 346.42 g/mol

The title compound was prepared from Boc-Phe-Leu-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). White solid (1.13 g, 71%). **Mp** = 148-150 °C. **R_f** = 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3249, 2955, 1751, 1650, 1622, 1542, 1205, 1156 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.18 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 13.3, 7.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 1.61 – 1.43 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.9, 165.6, 136.8, 130.7, 129.6, 128.4, 126.9, 126.8, 54.6, 52.2, 51.1, 40.9, 38.7, 24.8, 22.7, 22.0. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.1971, found: 347.1967.

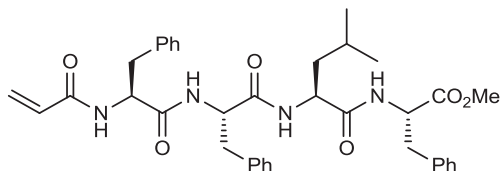
10 : (S)-methyl 2-((S)-2-((S)-2-acrylamido-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanoate



Mol. Wt. : 493.59 g/mol

The title compound was prepared from Boc-Phe-Leu-Phe-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). White solid (1.65 g, 73%). **Mp** = 180-182 °C. **R_f** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -16.2^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3276, 1750, 1641, 1622, 1538, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.22 (m, 6H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.9, 0.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.12 – 3.00 (m, 4H), 1.58 – 1.37 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.5, 171.0, 165.4, 136.5, 136.1, 130.6, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 127.3, 127.2, 127.1, 125.9, 54.2, 53.6, 52.4, 51.9, 41.6, 38.6, 38.1, 24.8, 22.6, 22.5. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₈H₃₆N₃O₅ [M+H]⁺: 494.2655, found: 494.2644.

11 : (2S,5S,8S,11S)-methyl 2,8,11-tribenzyl-5-isobutyl-4,7,10,13-tetraoxo-3,6,9,12-tetraazapentadec-14-en-1-oate

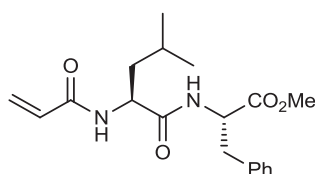


C₃₇H₄₄N₄O₆
Mol. Wt. : 640.77 g/mol

The title compound was prepared in a 2 mmol scale from Boc-Phe-Phe-Leu-Phe-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Yellow solid (1.07 g, 84%). **Mp** = 210-211 °C. **R_f** = 0.39 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -13.7^\circ$ (c 1.1, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3272, 1741, 1639, 1540, 1204, 1026, 698 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 15H), 6.15 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 6H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.8, 171.1, 170.6, 164.3, 137.9, 137.8, 137.1, 131.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 128.0, 126.6, 126.2, 125.5, 53.9, 53.8, 53.6, 51.8, 50.8,

41.1, 37.5, 37.4, 36.6, 24.1, 23.0, 21.8. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{37}H_{45}N_4O_6$ $[M+H]^+$: 641.3339, found: 641.3331.

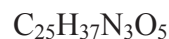
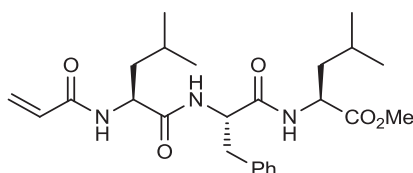
12 : (S)-methyl 2-((S)-2-acrylamido-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanoate^{17, 289}



Mol. Wt. : 346.42 g/mol

The title compound was prepared from Boc-Leu-Phe-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). White solid (1.16 g, 73%). **Mp** = 124-126 °C. **R_f** = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -27.2^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$). **IR** (neat) ν 3259, 2955, 1752, 1672, 1650, 1624, 1549, 1203, 981 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 171.9, 165.6, 136.8, 130.7, 129.6, 128.4, 126.9, 126.8, 54.6, 52.2, 51.1, 40.9, 38.7, 24.8, 22.7, 22.0. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 347.1971, found: 347.1972.

13 : (S)-methyl 2-((S)-2-((S)-2-acrylamido-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



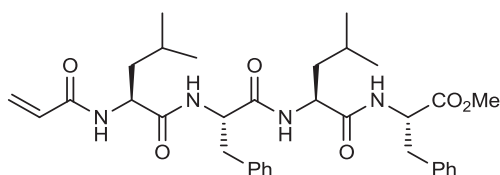
Mol. Wt. : 459.58 g/mol

The title compound was prepared from Boc-Leu-Phe-Leu-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /EtOAc, 8:2). White solid (1.46 g, 69%). **Mp** = 205-206 °C. **R_f** = 0.26 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -36.7^\circ$ (c 1.5,

²⁸⁹ Blakskjær, P.; Hoj, B.; Riber, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4030-4031. And ref 17.

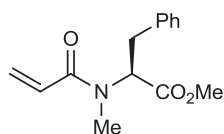
CHCl₃). **IR** (neat) ν 3269, 2957, 1748, 1638, 1621, 1530, 1198, 697 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 5H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 1.68 – 1.45 (m, 6H), 0.87 – 0.77 (m, 12H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 172.3, 171.6, 165.0, 136.6, 131.3, 129.5, 128.3, 126.5, 126.4, 54.1, 52.1, 51.1, 50.6, 42.8, 41.0, 38.7, 24.9, 24.8, 23.1, 23.0, 22.1, 21.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₅H₃₈N₃O₅ [M+H]⁺: 460.2811, found: 460.2808.

14 : (2*S*,5*S*,8*S*,11*S*)-methyl 2,8-dibenzyl-5,11-diisobutyl-4,7,10,13-tetraoxo-3,6,9,12-tetraazapentadec-14-en-1-oate



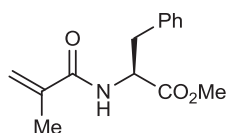
C₃₄H₄₆N₄O₆
Mol. Wt. : 606.75 g/mol

The title compound was prepared in a 2 mmol scale from Boc-Leu-Phe-Leu-Phe-OMe following procedure **A** after Boc-deprotection and purified by recrystallization from CH₂Cl₂ or by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1). White solid (0.86 g, 71%). **Mp** = 242–244 °C. **R_f** = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1). **[α]_D²⁵** = - 23.8° (c 1.3, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3262, 2952, 1755, 1688, 1634, 1546, 1404, 724 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 10H), 6.31 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.05 – 2.93 (m, 4H), 1.56 – 1.36 (m, 6H), 0.85 – 0.77 (m, 12H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.9, 171.8, 170.6, 164.5, 137.9, 137.2, 131.6, 129.3, 129.1, 128.3, 128.0, 126.6, 126.2, 125.6, 53.7, 53.6, 51.9, 51.2, 50.9, 41.1, 40.9, 37.0, 36.6, 24.2, 24.0, 23.1, 23.0, 21.7, 21.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₃₄H₄₆N₄O₆ [M+H]⁺: 607.3496, found: 607.3469.

40 : (S)-methyl 2-(N-methylacrylamido)-3-phenylpropanoate

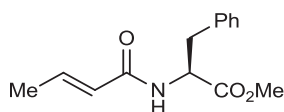
Mol. Wt. : 247.29 g/mol

The title compound was prepared from *N*-methyl-*L*-phenylalanine methyl ester following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Colorless oil (0.84 g, 74%). *R_f* = 0.44 (Cyclohexane/ EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = - 86.1 ° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2951, 1736, 1646, 1611, 1412, 1210 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.19 (m, 5H), 6.45 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 14.4, 10.5 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 165.7, 136.5, 128.0, 127.6, 127.4, 126.7, 125.8, 58.4, 51.2, 33.7, 32.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₄H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 248.1287, found: 248.1287.

50 : (S)-methyl 2-methacrylamido-3-phenylpropanoate^{286b}

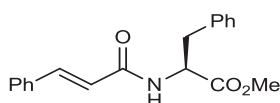
Mol. Wt. : 247.29 g/mol

The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride and methacryloyl chloride following procedure **A** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). Colorless crystals (0.77 g, 68%). **Mp** = 55-56 °C (Lit. 53-55 °C). *R_f* = 0.57 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). [α]_D²⁵ = + 76.5° (c 1.0, CHCl₃) (Lit. [α]_D²⁷ = + 83.4°, c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3351, 1734, 1657, 1623, 1498, 1177, 699 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.85 (dt, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 1.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 167.7, 139.3, 135.8, 129.1, 128.5, 127.0, 120.1, 53.1, 52.2, 37.6, 18.3.

51 : (S,E)-methyl 2-but-2-enamido-3-phenylpropanoate²⁹⁰C₁₄H₁₇NO₃

Mol. Wt. : 247.29 g/mol

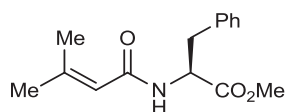
The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride and crotonyl chloride following procedure **A** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). White solid (0.94 g, 83%). **Mp** = 94-95 °C. **R_f** = 0.55 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). **[α]_D²⁵** = + 144.0° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3336, 2949, 1732, 1671, 1623, 1203, 977 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 6.86 (dq, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.2, 1.6 Hz, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 165.4, 140.5, 136.0, 129.1, 128.4, 126.9, 124.4, 53.1, 52.1, 37.6, 17.6.

56 : (S)-methyl 2-cinnamamido-3-phenylpropanoate²⁹¹C₁₉H₁₉NO₃

Mol. Wt. : 309.36 g/mol

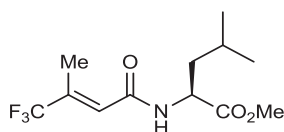
The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride and cinnamoyl chloride following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). White solid (0.90 g, 63%). **Mp** = 106-107 °C. **R_f** = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). **[α]_D²⁵** = + 202.0° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3336, 3030, 1738, 1654, 1625, 1525, 1203, 1177, 978, 794, 695 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 3H), 7.15 – 7.13 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 – 3.17 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 165.5, 141.7, 136.0, 134.6, 129.8, 129.3, 128.8, 128.6, 127.9, 127.1, 120.0, 53.4, 52.4, 37.8.

²⁹⁰ Masala, S.; Taddei, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1355-1357.²⁹¹ Bornaghi, L. F.; Poulsen, S.-A.; Healy, P. C.; White, A. R. *Acta Cryst.* **E64**, o139.

58 : (S)-methyl 2-(3-methylbut-2-enamido)-3-phenylpropanoate²⁹²

Mol. Wt. : 261.32 g/mol

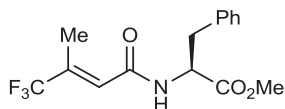
The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride and 3,3-dimethylacryloyl chloride following procedure **A** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). White solid (0.95 g, 79%). **Mp** = 66-67 °C. **R_f** = 0.65 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). **[α]_D²⁵** = + 102.3° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3344, 2974, 1717, 1663, 1635, 1520, 1259, 853, 697 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 – 7.12 (m, 3H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.82 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.09 – 2.94 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 166.2, 151.7, 136.0, 128.9, 128.2, 126.7, 117.7, 52.8, 51.9, 37.6, 26.9, 19.5.

60 : (S,E)-methyl 4-methyl-2-(4,4,4-trifluoro-3-methylbut-2-enamido)pentanoate

Mol. Wt. : 281.27 g/mol

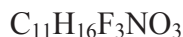
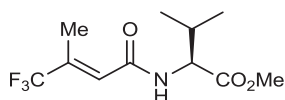
The title compound was prepared from *L*-leucine methyl ester hydrochloride following procedure **B** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (1.09 g, 84%). **R_f** = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = - 9.7° (c 1.1, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2960, 1746, 1643, 1531, 1466, 1302, 1123 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (td, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70 – 1.50 (m, 3H), 0.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 164.5, 138.0 (q, *J* = 30.0 Hz), 123.3 (q, *J* = 5.4 Hz), 123.2 (q, *J* = 273.7 Hz), 51.9, 50.6, 40.8, 24.6, 22.3, 21.2, 11.4 (q, *J* = 0.6 Hz). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -71.2. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₂H₁₉F₃NO₃ [M+H]⁺: 282.1317, found: 282.1309.

²⁹² Zabelaite, V.; Rasteikiene, L.; Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Izv.Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1971**, 10, 2271-2275.

62 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(4,4,4-trifluoro-3-methylbut-2-enamido)propanoate

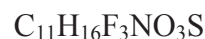
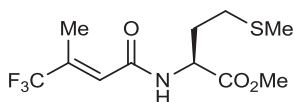
Mol. Wt. : 315.29 g/mol

The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **B** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Colorless oil (0.99 g, 68%). $R_f = 0.55$ (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = +128.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2953, 1736, 1643, 1531, 1302, 1173, 1118 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 13.8$, 6.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 13.9$, 5.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.9$, 6.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 164.2, 138.5 (q, $J = 29.8$ Hz), 135.8, 129.1, 128.5, 127.1, 123.3 (q, $J = 272.2$ Hz), 123.1 (q, $J = 5.6$ Hz), 53.3, 52.3, 37.7, 11.8 (q, $J = 0.9$ Hz). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -71.09. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₅H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 316.1161, found: 316.1154.

63 : (S,E)-methyl 3-methyl-2-(4,4,4-trifluoro-3-methylbut-2-enamido)butanoate

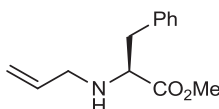
Mol. Wt. : 267.24 g/mol

The title compound was prepared from *L*-valine methyl ester hydrochloride following procedure **B** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Colorless oil (0.75 g, 61%). $R_f = 0.45$ (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = +6.8^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2962, 1744, 1684, 1641, 1534, 1303, 1175 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.62 (dd, $J = 8.8$, 4.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 164.5, 137.5 (q, $J = 29.7$ Hz), 123.4 (q, $J = 4.3$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 57.1, 51.4, 30.6, 18.3, 17.3, 11.2. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -71.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₁H₁₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 268.1161, found: 268.1151.

64 : (S,E)-methyl 4-(methylthio)-2-(4,4,4-trifluoro-3-methylbut-2-enamido)butanoate

Mol. Wt. : 299.31 g/mol

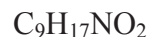
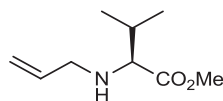
The title compound was prepared from *L*-methionine methyl ester hydrochloride following procedure **B** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Colorless oil (0.92 g, 67%). *R_f* = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = + 41.7° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2954, 1741, 1684, 1642, 1516, 1437, 1302, 1120 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.81 – 4.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.09 – 1.94 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 164.3, 137.5 (q, *J* = 29.9 Hz), 123.0 (q, *J* = 4.3 Hz), 122.9 (q, *J* = 273.9 Hz), 51.7, 50.9, 30.5, 29.3, 14.2, 11.1. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -71.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₇F₃NO₃S [M+H]⁺: 300.0881, found: 300.0870.

III.2. Unsaturated lactams**68 : (S)-methyl 2-(allylamino)-3-phenylpropanoate**^{118, 293}

Mol. Wt. : 219.28 g/mol

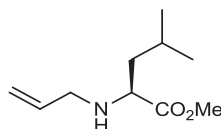
The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **C** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.71 g, 71%). *R_f* = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = + 20.4° (c 1.0 MeOH) (Lit. [α]_D²⁵ = + 23.0 °, c 1.0, MeOH) **IR** (neat) ν 1733, 1455, 1434, 1199, 1169, 699 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.17 (m, 5H), 5.82 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.18 – 5.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 45.7, 13.9, 6.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 136.9, 135.9, 128.8, 127.9, 126.2, 115.7, 61.6, 51.0, 50.1, 39.3.

²⁹³a) Cho, J. H. ; Kim, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1273-1276. b) Tong, Y. ; Fobian, Y. M. ; Wu, M. ; Boyd, N. D. ; Moeller, K. D. *J. Org Chem.* **2000**, 65, 2484-2493.

69 : (S)-methyl 2-(allylamino)-3-methylbutanoate²⁹⁴

Mol. Wt. : 171.24 g/mol

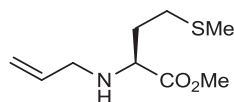
The title compound was prepared from *L*-valine methyl ester hydrochloride following procedure **C** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.28 g, 68%). **R_f** = 0.56 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **[α]_D²⁵** = - 18.7° (c 1.5, CHCl₃) (Lit. **[α]_D²³** = - 21.8°, c 1.6, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2954, 1733, 1436, 1199, 1164, 995, 921 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (dddt, *J* = 62.4, 13.9, 5.8, 1.4 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.89 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 136.5, 115.9, 66.2, 51.2, 51.1, 31.5, 19.0, 18.5. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₉H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 172.1338, found: 172.1337.

70 : (S)-methyl 2-(allylamino)-4-methylpentanoate^{118, 293, 294}

Mol. Wt. : 185.26 g/mol

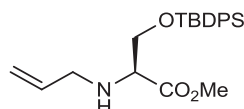
The title compound was prepared from *L*-leucine methyl ester hydrochloride following procedure **C** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.32 g, 65%). **R_f** = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **[α]_D²⁵** = - 7.6° (c 1.0, MeOH) (Lit. **[α]_D²⁵** = - 7.4°, c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 2955, 1735, 1195, 1157, 991, 918 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86 – 5.73 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 26.2, 13.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 19.9, 14.7, 6.7 Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 136.4, 116.2, 59.1, 51.5, 50.8, 42.9, 24.9, 22.6, 22.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₀H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 186.1494, found: 186.1490.

²⁹⁴ a) Salvatore R. N. ; Nagle, A. S. ; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 674-683. b) Jida, M.; Ollivier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 23, 4041-4049.

71 : (S)-methyl 2-(allylamino)-4-(methylthio)butanoate²⁹⁵C₉H₁₇NO₂S

Mol. Wt. : 203.30 g/mol

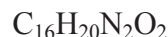
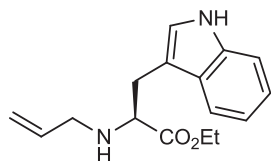
The title compound was prepared from *L*-methionine methyl ester hydrochloride following procedure **C** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (1.54 g, 69%). *R_f* = 0.49 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -66.2^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2916, 1732, 1643, 1434, 1198, 1165 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 (ddt, *J* = 16.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 50.6, 13.9, 6.0 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87 – 1.63 (m, 2H), 1.53 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 136.0, 115.3, 58.5, 50.9, 50.0, 32.2, 29.7, 14.5. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₉H₁₈NO₂S [M+H]⁺: 204.1058, found: 204.1064.

72 : (S)-methyl 2-(allylamino)-3-(tert-butyl diphenylsilyloxy)propanoateC₂₃H₃₁NO₃Si

Mol. Wt. : 397.58 g/mol

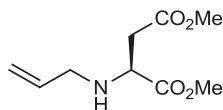
The title compound was prepared from *O*-protected *L*-serine methyl ester **222** following procedure **C** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (2.67 g, 61%). *R_f* = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = +2.5^\circ$ (c 1.2, MeOH). **IR** (neat) ν 2940, 2863, 1739, 1470, 1429, 1198, 1108, 820, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 5.86 (ddt, *J* = 16.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 19.5, 9.9, 4.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 54.1, 13.9, 6.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 136.2, 135.5, 133.0, 132.9, 129.7, 129.7, 127.6, 127.5, 116.2, 65.0, 61.8, 51.6, 50.4, 26.6, 19.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₃H₃₂NO₃Si [M+H]⁺: 398.2151, found: 398.2143.

²⁹⁵ Wang, D.; Lu, M.; Arora, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1879-1882.

73 : (S)-ethyl 2-(allylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate

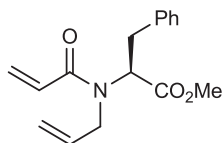
Mol. Wt. : 272.34 g/mol

The title compound was prepared from *L*-tryptophan ethyl ester hydrochloride following procedure C and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). Light yellow oil (1.86 g, 62%). *R_f* = 0.24 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). [*α*]_D²⁵ = + 14.8° (c 1.0, CHCl₃). IR (neat) ν 3420, 3312, 1723, 1459, 1184, 739 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.70 (ddt, *J* = 16.3, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 135.9, 135.5, 127.0, 123.0, 121.2, 118.6, 118.1, 116.1, 111.0, 109.6, 60.8, 60.2, 50.1, 28.8, 13.5. HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₆H₂₁N₂O₂ [M+H]⁺: 273.1603, found: 273.1603.

74 : (S)-dimethyl 2-(allylamino)succinate

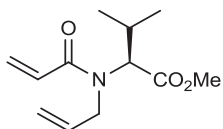
Mol. Wt. : 201.22 g/mol

The title compound was prepared from *L*-aspartate dimethyl ester hydrochloride following procedure C and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Light yellow oil (1.44 g, 65%). *R_f* = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). [*α*]_D²⁵ = - 33.0° (c 1.0, MeOH). IR (neat) ν 3376, 2967, 2218, 1733, 1635, 1555, 1350, 1197, 1152, 994, 918 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.23 (dddt, *J* = 42.0, 13.9, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 2.68 (ddd, *J* = 21.9, 16.0, 6.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 170.9, 135.9, 116.0, 56.3, 51.67, 51.4, 50.2, 37.5. HRMS (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₉H₁₆NO₄ [M+H]⁺: 202.1079, found: 202.1069.

75 : (S)-methyl 2-(N-allylacrylamido)-3-phenylpropanoate

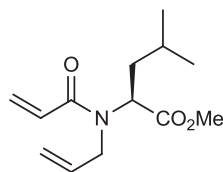
Mol. Wt. : 273.33 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **68** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.02 g, 81%). $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = +16.4^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 1739, 1652, 1614, 1419, 1219, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.18 (m, 5H), 6.39 – 6.38 (m, 2H), 5.69 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 1H), 5.57 (ddd, $J = 22.3, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 19.3, 9.1$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 17.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 18.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.32 (ddd, $J = 23.6, 14.2, 7.8$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 166.5, 137.6, 133.1, 129.0, 128.6, 128.3, 127.5, 126.4, 117.3, 60.9, 52.0, 50.8, 34.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₆H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 274.1443, found: 274.1448.

76 : (S)-methyl 2-(N-allylacrylamido)-3-methylbutanoate

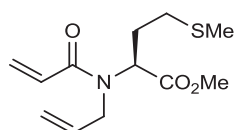
Mol. Wt. : 225.28 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **69** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (0.87 g, 84%). $R_f = 0.38$ (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -69.0^\circ$ (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 2963, 1876, 1737n 1684, 1653, 1419, 1173, 1006, 795 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (dd, $J = 16.6, 9.7$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 16.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.84 – 5.74 (m, 1H), 5.71 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.24 (dq, $J = 17.3, 6.7$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 171.8, 167.0, 135.8, 129.3, 128.7, 116.6, 62.7, 52.0, 48.0, 28.6, 20.4, 19.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₂H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 226.1443, found: 226.1448.

77 : (S)-methyl 2-(N-allylacrylamido)-4-methylpentanoate

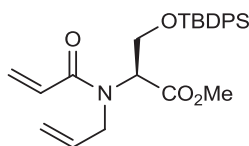
Mol. Wt. : 239.31 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **70** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (0.90 g, 82%). *R*_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [*α*]_D²⁵ = - 115° (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) *ν* 2961, 1739, 1653, 1614, 1417, 1223, 979, 796 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) *δ* 6.52 (dd, *J* = 16.7, 9.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.84 (ddd, *J* = 22.3, 10.4, 5.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 4.09 (dd, *J* = 18.0, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 18.0, 5.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) *δ* 171.7, 166.6, 134.2, 128.4, 127.5, 116.5, 55.0, 51.5, 47.8, 37.7, 24.5, 22.3, 21.6. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₂₂NO₃ [*M*+H]⁺: 240.1600, found: 240.1589.

78 : (S)-methyl 2-(N-allylacrylamido)-4-(methylthio)butanoate

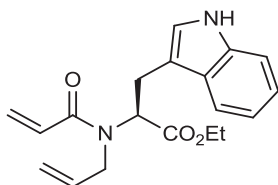
Mol. Wt. : 257.35 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **71** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (0.99 g, 84%). *R*_f = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [*α*]_D²⁵ = - 88.6° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) *ν* 1737, 1652, 1615, 1419, 1219, 978, 796 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) *δ* 6.50 (dd, *J* = 16.7, 9.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.86 (ddd, *J* = 22.5, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 5.31 – 5.09 (m, 2H), 4.77 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 50.5, 17.6, 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) *δ* 170.1, 165.6, 133.1, 127.8, 126.9, 116.4, 56.7, 51.1, 49.2, 29.9, 27.7, 14.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₂H₂₀NO₃S [*M*+H]⁺: 258.1164, found: 258.1159.

79 : (S)-methyl 2-(N-allylacrylamido)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propanoateC₂₆H₃₃NO₄Si

Mol. Wt. : 451.63 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **72** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (1.80 g, 87%). *R_f* = 0.66 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -49.1^\circ$ (c 1.1, MeOH). **IR** (neat) ν 2934, 2850, 1742, 1654, 1617, 1427, 1112, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.61 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 6.53 (dd, *J* = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.97 – 5.85 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 167.0, 135.5, 134.4, 132.8, 132.7, 129.8, 129.8, 128.9, 127.7, 127.7, 127.6, 116.6, 62.3, 60.2, 51.9, 50.3, 26.7, 19.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₆H₃₄NO₄Si [M+H]⁺: 452.2257, found: 452.2257.

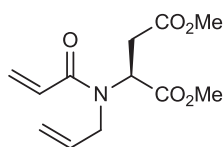
80 : (S)-ethyl 2-(N-allylacrylamido)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoateC₁₉H₂₂N₂O₃

Mol. Wt. : 326.39 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **73** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Pale orange crystals (1.14 g, 76%). **Mp** = 108-109 °C. *R_f* = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -141.6^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3212, 1725, 1642, 1605, 1274, 743 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 6.6, 5.7 Hz, 1H), 5.67 – 5.54 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (ddd, *J* = 20.8, 16.5, 5.2 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 166.7, 136.1, 132.7, 128.4, 127.6, 127.0, 123.1, 121.3, 118.7, 117.9, 116.9, 111.3, 110.4, 60.8, 60.5,

50.8, 24.5, 13.6. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 327.1709, found: 327.1720.

81 : (S)-dimethyl 2-(N-allylacrylamido)succinate

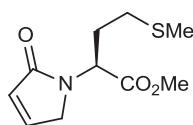


$C_{12}H_{17}NO_5$

Mol. Wt. : 255.27 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allylamino ester **74** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). Light yellow oil (0.86 g, 73%). R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). $[\alpha]_D^{25}$ = - 32.5° (c 1.2, MeOH). **IR** (neat) ν 2953, 1734, 1652, 1616, 1436, 1419, 1221, 1165, 980, 733 cm^{-1} . **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.41 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.87 – 5.74 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 33.9, 17.6, 5.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.98 (ddd, J = 150.0, 17.0, 6.7 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 169.7, 165.9, 132.9, 128.5, 126.9, 117.1, 56.4, 51.8, 51.2, 51.0, 33.9. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{12}H_{18}NO_5$ $[M+H]^+$: 256.1185, found: 256.1184.

82 : (S)-methyl 4-(methylthio)-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)butanoate



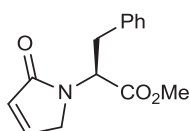
$C_{10}H_{15}NO_3S$

Mol. Wt. : 229.30 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **78** following procedure **E** and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /EtOAc, 95:5). Light yellow oil (130 mg, 81%). R_f = 0.53 (CH_2Cl_2 /EtOAc, 95:5). $[\alpha]_D^{25}$ = - 41.7° (c 1.3, MeOH). **IR** (neat) ν 1737, 1668, 1436, 1241, 1203, 988, 804 cm^{-1} . **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 5.9, 1.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 82.9, 19.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 1.93

(m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.6, 144.0, 126.1, 51.7, 51.5, 49.5, 29.7, 28.7, 14.5. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.0851, found: 230.0844.

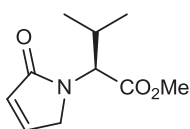
83 : (S)-methyl 2-(2-oxo, -2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-phenylpropanoate²⁹⁶



Mol. Wt. : 245.27 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **75** following procedure **E** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95:5). Light yellow oil (130 mg, 76%). R_f = 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95:5). $[\alpha]_D^{25}$ = + 15.9° (c 1.7, CHCl_3). IR (neat) ν 2945, 1949, 1713, 1682, 1663, 1436, 1242, 803, 699 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.21 (m, 5H), 7.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 60.4, 21.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (ddd, J = 25.1, 14.6, 8.1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.7, 143.8, 135.9, 128.0, 127.9, 126.3, 126.3, 53.9, 51.7, 50.0, 35.3. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1130, found: 246.1126.

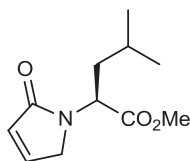
84 : (S)-methyl 3-methyl-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)butanoate²⁹⁶



Mol. Wt. : 197.23 g/mol

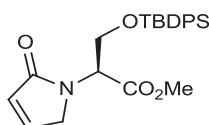
The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **76** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light brown oil (103 mg, 75%). R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25}$ = - 54.5° (c 1.2, CHCl_3). IR (neat) ν 2965, 1737, 1679, 1438, 1357, 999, 801 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.11 (dt, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 101.3, 20.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.3, 143.8, 125.6, 58.5, 50.8, 49.3, 28.3, 18.3, 18.1. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.1130, found: 198.1131.

²⁹⁶ Saygili, N.; Altunbaş, A.; Yeşilada, A. *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 125-130.

85 : (S)-methyl 4-methyl-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)pentanoate²⁹⁶

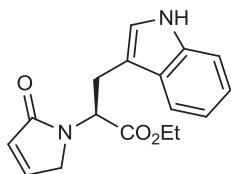
Mol. Wt. : 211.26 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **77** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). Brown waxy solid (110 mg, 75%). *R*_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). [*α*]_D²⁵ = - 2.3° (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) *ν* 2957, 1740, 1682, 1442, 1268, 1240, 1198, 801 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) *δ* 7.13 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 4.08 (ddt, *J* = 104.7, 20.0, 1.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) *δ* 171.5, 171.0, 143.9, 126.2, 51.4, 50.8, 49.1, 38.0, 24.2, 22.3, 20.4. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₁H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 212.1287, found: 212.1290.

86 : (S)-methyl 3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propanoate

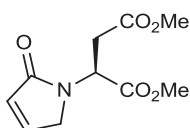
Mol. Wt. : 423.58 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **79** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (225 mg, 76%). *R*_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). [*α*]_D²⁵ = + 3.1° (c 1.3, MeOH). **IR** (neat) *ν* 2932, 1748, 1688, 1428, 1230, 1104, 731, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) *δ* 7.61 – 7.58 (m, 4H), 7.44 – 7.36 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) *δ* 172.0, 169.9, 144.8, 135.6, 135.5, 132.6, 132.4, 130.0, 130.0, 127.9, 127.8, 126.7, 63.7, 55.3, 52.2, 51.9, 26.7, 19.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₄H₃₀NO₄Si [M+H]⁺: 424.1944, found: 424.1956.

87 : (S)-ethyl 3-(1H-indol-3-yl)-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propanoate

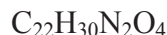
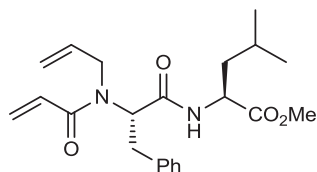
Mol. Wt. : 298.34 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **80** following procedure **E** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). Brown waxy solid (148 mg, 71%). $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -24.5^\circ$ (c 1.2, MeOH). **IR** (neat) ν 3266, 1733, 1660, 1241, 1193, 741 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 10.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 15.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 15.5, 10.7$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 170.9, 144.5, 135.9, 126.7, 126.2, 122.1, 121.4, 118.7, 117.6, 111.2, 109.4, 61.1, 53.7, 50.0, 25.6, 13.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1396, found: 299.1396.

88 : (S)-dimethyl 2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)succinate²⁹⁶

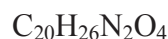
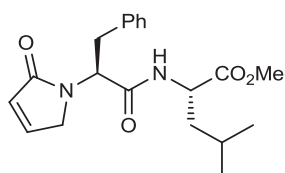
Mol. Wt. : 227.21 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **81** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (106 mg, 67%). $R_f = 0.31$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -9.3^\circ$ (c 1.2, MeOH). **IR** (neat) ν 2956, 1733, 1683, 1437, 1356, 1235, 1201, 1167, 1003, 803 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (dt, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.12 (ddt, $J = 57.0, 19.9, 1.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.08 – 2.92 (m, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 170.1, 169.7, 144.4, 126.2, 52.0, 51.4, 50.8, 50.2, 34.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.0872, found: 228.0876.

89 : (S)-methyl 2-((S)-2-(N-allylacrylamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate

Mol. Wt. : 386.48 g/mol

The title compound was prepared by peptidic coupling between leucine methyl ester hydrochloride and carboxylic acid deriving from *N*-Allyl-*N*-acryloyl-Phe-OMe **75** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5). Colorless waxy solid. **Yield** = 61 %. **R_f** = 0.40 (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5). **[α]_D²⁵** = +5.7° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3295, 2955, 1742, 1677, 1643, 1607, 1534, 1427, 1201, 977, 699 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 – 7.12 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 5.64 (dd, *J* = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 5.09 – 5.01 (m, 3H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 20.8, 4.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.15 (ddd, *J* = 54.2, 14.1, 7.8 Hz, 2H), 1.55 – 1.35 (m, 3H), 0.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 170.1, 168.2, 137.1, 133.7, 129.4, 129.2, 128.5, 128.1, 126.7, 117.4, 59.7, 52.2, 50.8, 48.3, 41.0, 34.2, 24.8, 22.9, 21.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₂H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺: 387.2284, found: 387.2274.

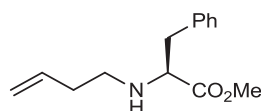
90 : (S)-methyl 4-methyl-2-((S)-2-(2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-3-phenylpropanamido)pentanoate

Mol. Wt. : 358.43 g/mol

The title compound was prepared from *N*-allyl-*N*-acryloylamino ester **89** following procedure **E** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). White solid (165 mg, 66%). **Mp** = 188-189 °C. **R_f** = 0.65 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **[α]_D²⁵** = - 46.0° (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3248, 3222, 2954, 1738, 1684, 1657, 1557, 1437, 1258, 1013, 806 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.21 (m, 5H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.14 (dt, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.10 (qt, *J* = 20.6, 1.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 172.0, 170.0,

144.4, 136.7, 128.8, 128.7, 127.2, 126.8, 56.2, 52.3, 51.2, 50.91, 40.9, 35.3, 24.8, 22.8, 21.8. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₀H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 359.1971, found: 359.1976.

91 : (S)-methyl 2-(but-3-enylamino)-3-phenylpropanoate^{1302, 93a}

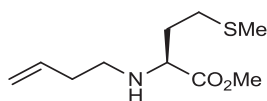


C₁₄H₁₉NO₂

Mol. Wt. : 233.31 g/mol

The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **D** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (1.65 g, 71%). **R_f** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). [α]_D²⁵ = + 15° (c 1.3, MeOH) (Lit. + 12.2° c 0.5 MeOH). **IR** (neat) ν 2941, 1734, 1434, 1197, 1167, 914, 746, 699 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.17 (m, 5H), 5.72 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (ddd, *J* = 39.7, 11.1, 6.8 Hz, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.74 (s, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 137.0, 135.7, 128.8, 128.1, 126.4, 116.1, 62.7, 51.2, 46.8, 39.4, 33.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₄H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 234.1494, found: 234.1497.

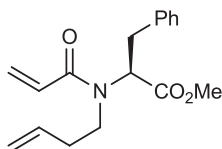
92 : (S)-methyl 2-(but-3-enylamino)-4-(methylthio)butanoate



C₁₀H₁₉NO₂S

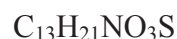
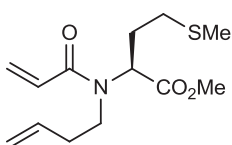
Mol. Wt. : 217.33 g/mol

The title compound was prepared from *L*-methionine methyl ester hydrochloride following procedure **D** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.45 g, 67%). **R_f** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = - 13.0° (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 2916, 1733, 1434, 1165, 913 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.08 – 4.98 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 4H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.96 – 1.72 (m, 2H), 1.65 (bs, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 135.7, 115.6, 59.4, 51.1, 46.6, 33.9, 32.1, 29.9, 14.6. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₀H₂₀NO₂S [M+H]⁺: 218.1215, found: 218.1214.

93 : (S)-methyl 2-(N-(but-3-enyl)acrylamido)-3-phenylpropanoate

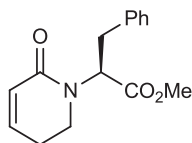
Mol. Wt. : 287.35 g/mol

The title compound was prepared from *N*-homoallylamino ester **91** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Light yellow oil (1.10 g, 83%). **R_f** = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = - 25° (c 1.4, MeOH). **IR** (neat) ν 2960, 1739, 1647, 1612, 1434, 1280, 1203, 979, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 5.72 – 5.61 (m, 1H), 5.07 – 5.01 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 – 3.27 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 165.9, 137.9, 134.0, 129.0, 128.6, 128.3, 127.1, 126.4, 117.0, 62.7, 52.0, 49.1, 34.5, 33.2. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₇H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 288.1600, found: 288.1611.

94 : (S)-methyl 2-(N-(but-3-enyl)acrylamido)-4-(methylthio)butanoate

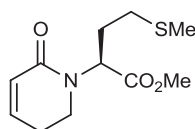
Mol. Wt. : 271.38 g/mol

The title compound was prepared from *N*-homoallylamino ester **92** following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (1.10 g, 88%). **Mp** = 60–61 °C. **R_f** = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). [α]_D²⁵ = - 91.4° (c 1.1, MeOH). **IR** (neat) ν 2954, 1732, 1645, 1613, 1433, 1202, 929, 800 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 17.1, 6.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 166.0, 133.8, 128.8, 127.0, 117.3, 58.5, 51.9, 48.3, 33.8, 30.7, 28.2, 14.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₂₂NO₃S [M+H]⁺: 272.1320, found: 272.1310.

95 : (S)-methyl 2-(2-oxo-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-3-phenylpropanoate

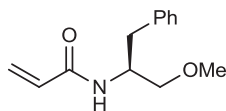
Mol. Wt. : 259.30 g/mol

The title compound was prepared from *N*-homoallyl-*N*-acryloylamino ester **93** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). White solid (129 mg, 71%). **Mp** = 74-75 ° C. **R_f** = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = - 71.0 ° (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 2939, 1735, 1663, 1610, 1479, 1435, 1218, 1002, 810, 761 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.24 (m, 5H), 6.52 (dt, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 5.89 (dt, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 5H), 3.12 (dd, J = 14.5, 10.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.03 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 164.3, 140.2, 137.0, 128.8, 128.4, 126.6, 124.8, 57.7, 52.2, 43.2, 34.6, 24.0. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.1287, found: 260.1286.

96 : (S)-methyl 4-(methylthio)-2-(2-oxo-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoate

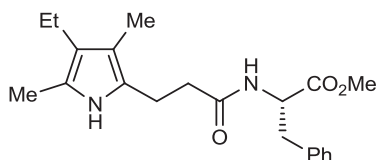
Mol. Wt. : 243.32 g/mol

The title compound was prepared from *N*-homoallyl-*N*-acryloylamino ester **94** following procedure **E** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). White solid (134 mg, 79%). **Mp** = 76-77 °C. **R_f** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **[α]_D²⁵** = - 51.5° (c 1.3, MeOH). **IR** (neat) ν 2947, 2915, 1735, 1661, 1609, 1424, 1299, 1205, 814 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.63 – 6.57 (m, 1H), 5.93 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48 – 3.33 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 163.7, 140.1, 123.8, 54.5, 51.3, 41.9, 29.7, 27.2, 23.4, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1007, found: 244.0998.

162 : (S)-N-(1-methoxy-3-phenylpropan-2-yl)acrylamideC₁₃H₁₇NO₂

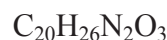
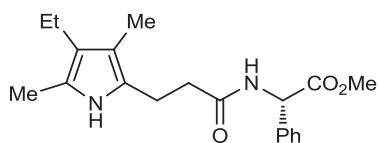
Mol. Wt. : 219.28 g/mol

The title compound was prepared from methoxyphenylalaninol following procedure **A** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Pale yellow solid (0.70 g, 69%). **Mp** = 80-81 °C. **R_f** = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = - 42.4° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3311, 2919, 1741, 1654, 1620, 1543, 1405, 1104 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.09 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.82 – 2.78 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 137.9, 130.9, 129.2, 128.3, 126.3, 126.1, 72.1, 58.7, 58.7, 50.2, 37.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 220.1338, found: 220.1329.

III.3. Pyrroloamides**17 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanoate**C₂₁H₂₈N₂O₃

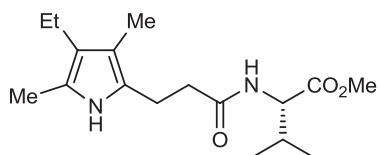
Mol. Wt. : 356.46 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). Orange waxy solid (245 mg, 80%). **R_f** = 0.36 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). [α]_D²⁵ = - 11.3 ° (c 2.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3306, 2955, 1737, 1646, 1533, 1436, 1212, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 3H), 6.91 – 6.88 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 172.2, 135.7, 129.1, 128.5, 127.0, 123.9, 121.0, 119.9, 112.7, 53.3, 52.2, 37.6, 36.6, 21.0, 17.7, 15.8, 10.8, 8.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₁H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 357.2178, found: 357.2183.

18 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-2-phenylacetate

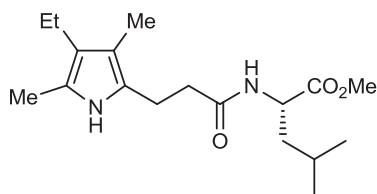
Mol. Wt. : 342.43 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **2** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (226 mg, 77%). **R_f** = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -25.2^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2960, 1738, 1649, 1497, 1436, 1211, 1171, 909 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 6.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 2H), 2.50 (dd, J = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 171.4, 135.9, 128.8, 128.4, 127.2, 123.7, 121.0, 119.8, 112.6, 56.6, 52.5, 36.2, 21.0, 17.6, 15.6, 10.7, 8.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₀H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 343.2022, found: 343.2007.

19 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-methylbutanoate

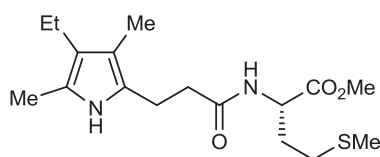
Mol. Wt. : 308.42 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **3** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Green waxy solid (215 mg, 81%). **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = +79.3^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2959, 1735, 1647, 1529, 1208, 908 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 172.7, 123.8, 120.9, 119.8, 112.6, 57.2, 51.9, 36.3, 30.8, 21.1, 18.7, 17.7, 17.5, 15.6, 10.7, 8.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₇H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 309.2178, found: 309.2191.

20 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-methylpentanoate

Mol. Wt. : 322.44 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **4** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). Brown waxy solid (216 mg, 78%). $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). $[\alpha]_D^{25} = +19.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2959, 1734, 1651, 1533, 1438, 1240, 909 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 5.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.60 (td, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.35 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.67 – 1.46 (m, 3H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 173.3, 123.7, 120.9, 119.7, 112.5, 52.0, 50.7, 40.8, 36.2, 24.6, 22.6, 21.5, 21.1, 17.5, 15.6, 10.6, 8.8. **HRMS** (ESI⁻): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 321.2178, found: 321.2176.

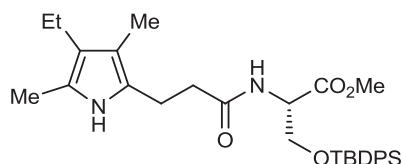
21 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-(methylthio)butanoate

Mol. Wt. : 340.48 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **5** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (222 mg, 76%). $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +26.9^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2954, 1736, 1645, 1532, 1436, 1212, 908 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.70 (td, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (td, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 4H), 2.35 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 172.6, 123.8, 121.0, 119.9,

112.7, 52.4, 51.4, 36.4, 31.2, 29.8, 21.0, 17.6, 15.7, 15.2, 10.8, 8.9. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{17}H_{29}N_2O_3S$ $[M+H]^+$: 341.1899, found: 341.1889.

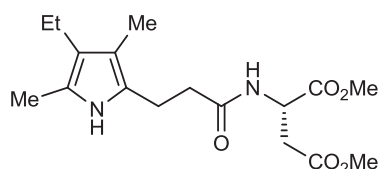
22 : (S)-methyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)propanoate



$C_{31}H_{42}N_2O_4Si$
Mol. Wt. : 534.76 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **6** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (363 mg, 79%). R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = +20.8^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$). **IR** (neat) ν 2957, 1743, 1660, 1505, 1428, 1109, 908 cm^{-1} . **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 6.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.70 (dt, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (td, J = 5.9, 2.3 Hz, 2H), 2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 171.0, 135.5, 135.4, 132.8, 132.6, 130.0, 127.9, 127.8, 124.2, 121.1, 119.9, 112.7, 64.2, 54.2, 52.4, 36.6, 26.7, 20.9, 19.3, 17.8, 15.8, 10.9, 9.0. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{31}H_{43}N_2O_4Si$ $[M+H]^+$: 535.2992, found: 535.3015.

23 : (S)-dimethyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)succinate

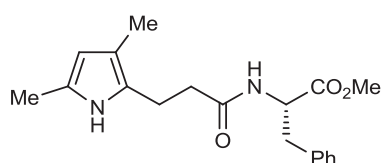


$C_{17}H_{26}N_2O_5$
Mol. Wt. : 338.40 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **7** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (241 mg, 83%). R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +17.6^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$). **IR** (neat) ν 2960, 1735, 1654, 1521, 1437, 212, 1177, 908 cm^{-1} . **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 6.49 (d, J

= 7.9 Hz, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.81 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 2H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 171.5, 171.3, 124.1, 121.1, 120.0, 112.9, 52.9, 52.1, 48.5, 36.6, 36.0, 20.9, 17.7, 15.8, 10.9, 9.0. HRMS (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 337.1763, found: 337.1748.

28 : (S)-methyl 2-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanoate

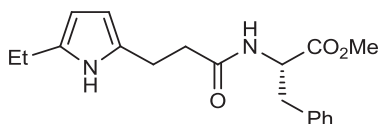


$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 328.41 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). Brown waxy solid (217 mg, 77%). R_f = 0.38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). $[\alpha]_D^{25}$ = -23.1° (c 1.7, MeOH). IR (neat) ν 2940, 1734, 1646, 1524, 1436, 1241, 1044, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 3H), 6.92 – 6.90 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.1, 135.7, 129.0, 128.3, 126.9, 125.2, 124.8, 113.6, 107.1, 53.2, 52.0, 37.4, 36.2, 20.9, 12.6, 10.6. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1865, found: 329.1872.

29 : (S)-methyl 2-(3-(5-ethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanoate



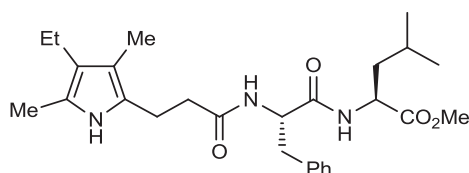
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 328.41 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (200 mg, 71%). R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25}$ = $+37.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 2964, 1736, 1649, 1518, 1436, 1213, 1178 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.30 – 7.23

(m, 3H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 172.1, 135.7, 133.4, 129.4, 129.1, 128.5, 127.0, 104.9, 103.4, 53.3, 52.2, 37.6, 36.3, 23.1, 20.8, 13.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1865, found: 329.1867.

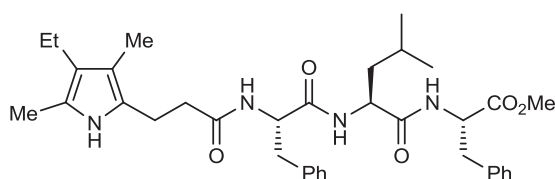
30 : (S)-methyl 2-((S)-2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$

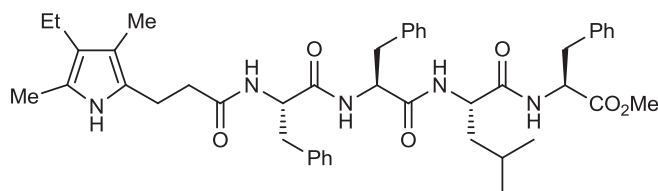
Mol. Wt. : 469.62 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **9** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). Yellow solid (274 mg, 68%). **Mp** = 122-124 °C. **R_f** = 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.0^\circ$ (c 1.8, MeOH). **IR** (neat) ν 2955, 2927, 2868, 1742, 1635, 1538, 1436, 1210, 909, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 13.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 13.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.48 – 1.35 (m, 3H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 172.5, 172.0, 136.0, 129.2, 128.5, 127.1, 123.9, 121.1, 120.0, 112.7, 53.3, 52.3, 51.5, 41.1, 37.8, 36.5, 24.5, 22.9, 22.1, 21.3, 17.7, 15.8, 10.9, 9.0. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.3019, found: 470.3031.

31 : (S)-methyl 2-(((S)-2-(((S)-2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanoate

$C_{36}H_{48}N_4O_5$
Mol. Wt. : 616.79 g/mol

The title compound was prepared in a 0.4 mmol scale from acrylamide **10** following procedure **F** and purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 8:2). Yellow solid (210 mg, 85%). **Mp** = 172-174 °C. **R_f** = 0.37 ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -21.0^\circ$ (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 2955, 2915, 1743, 1634, 1534, 1436, 1210, 742, 697 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 6H), 7.14 – 7.08 (m, 4H), 6.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 13.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 2.37 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.61 – 1.40 (m, 3H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 172.3, 171.9, 171.3, 136.5, 136.1, 129.4, 129.3, 128.6, 128.4, 127.1, 126.8, 124.3, 120.9, 120.1, 112.6, 53.8, 53.8, 52.3, 51.6, 42.0, 39.1, 38.2, 36.7, 24.8, 22.9, 22.4, 21.7, 17.8, 15.9, 11.0, 9.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z: Calcd for $C_{36}H_{49}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 617.3703, found: 617.3710.

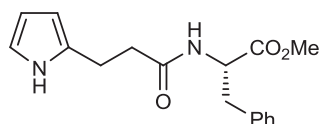
32 : (2S,5S,8S,11S)-methyl 2,8,11-tribenzyl-15-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-5-isobutyl-4,7,10,13-tetraoxo-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oate

$C_{45}H_{57}N_5O_6$
Mol. Wt. : 763.96 g/mol

The title compound was prepared in a 0.4 mmol scale from acrylamide **11** following procedure **F** and purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 7:3). Brown solid (183 mg, 60%). **Mp** = 180-182 °C. **R_f** = 0.36 ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -7.9^\circ$ (c 2.2, MeOH). **IR** (neat) ν 3287, 2960, 1729, 1638, 1528, 1436, 1242, 1213, 698 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz,

DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 15H), 4.60 – 4.46 (m, 3H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.07 – 2.90 (m, 6H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 0.96 – 0.84 (m, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.8, 171.6, 171.3, 170.6, 138.0, 137.7, 137.1, 129.3, 129.0, 128.3, 128.0, 127.9, 126.6, 126.3, 126.2, 123.8, 119.6, 118.6, 111.0, 53.7, 53.5, 51.8, 50.7, 41.1, 37.5, 37.4, 36.5, 36.2, 24.1, 23.0, 21.8, 21.6, 17.4, 16.0, 10.7, 9.0. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 764.4387, found: 764.4415.

33a : (S)-methyl 2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanoate

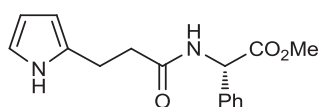


$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 300.35 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **G** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). Brown solid (194 mg, 75%). **mp** = 70-72 °C. **R_f** = 0.53 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 7.3° (c 1.5, MeOH). **IR** (neat) ν 3319, 2948, 1734, 1653, 1520, 1436, 1214, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.13 (ddd, J = 20.7, 13.8, 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 172.0, 135.8, 130.5, 128.8, 128.1, 126.6, 116.5, 107.3, 104.8, 53.2, 51.9, 37.1, 35.4, 22.8. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301.1552, found: 301.1539.

34a : (S)-methyl 2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-2-phenylacetate

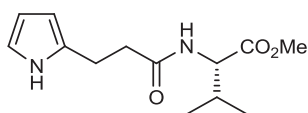


$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 286.33 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **5** following procedure **G** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (209 mg, 85%). $R_f = 0.49$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -120.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3365, 2924, 1737, 1649, 1513, 1435, 1212 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 6.62 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.54 (td, $J = 5.8, 1.9$ Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.4, 135.9, 130.9, 128.9, 128.6, 127.3, 116.8, 107.6, 105.2, 56.7, 52.7, 36.1, 23.0. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1396, found: 287.1406.

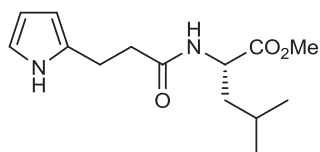
35a : (S)-methyl 2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-methylbutanoate

 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 252.31 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **2** following procedure **G** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (150 mg, 69%). $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +92.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3363, 2965, 1733, 1646, 1527, 1436, 1207 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.53 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 172.4, 130.6, 116.4, 107.3, 104.8, 57.2, 51.6, 35.7, 30.5, 23.1, 18.5, 17.5. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.1552, found: 253.1540.

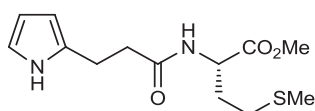
36a : (S)-methyl 2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-methylpentanoate

 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

Mol. Wt. : 266.34 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **3** following procedure **G** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). Brown waxy solid (162 mg, 71%). *R*_f = 0.44 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -43.1^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2954, 1737, 1648, 1533, 1438, 1204, 1168 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 173.2, 131.0, 116.8, 107.6, 105.2, 52.3, 50.8, 41.0, 36.2, 24.7, 23.1, 22.7, 21.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₄H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 267.1709, found: 267.1702.

37a : (S)-methyl 2-(3-(1*H*-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-(methylthio)butanoate

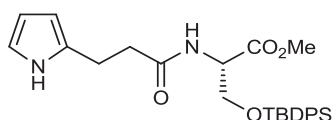


C₁₃H₂₀N₂O₃S

Mol. Wt. : 284.37 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **4** following procedure **G** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (154 mg, 63%). *R*_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +24.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3361, 2918, 1735, 1647, 1531, 1436, 1215 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 172.5, 130.7, 116.7, 107.5, 105.0, 52.3, 51.3, 36.0, 30.9, 29.7, 23.0, 15.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₂₁N₂O₃S [M+H]⁺: 285.1273, found: 285.1283.

38a : (S)-methyl 2-(3-(1*H*-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)propanoate

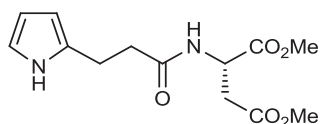


C₂₇H₃₄N₂O₄Si

Mol. Wt. : 478.66 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **6** following procedure **G** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light brown waxy solid (333 mg, 81%). $R_f = 0.30$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = +19.1^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3304, 2952, 1741, 1656, 1512, 1428, 1208, 1107 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 6.65 (dd, $J = 4.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.70 (dt, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.59 – 2.42 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 170.9, 135.4, 135.4, 132.8, 132.6, 131.0, 130.0, 127.8, 127.8, 116.9, 107.6, 105.2, 64.1, 54.2, 52.4, 36.2, 26.7, 23.0, 19.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₇H₃₅N₂O₄Si [M+H]⁺: 479.2366, found: 479.2359.

39a : (S)-dimethyl 2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)succinate

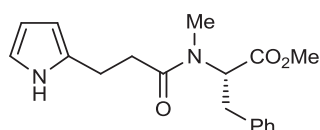


C₁₃H₁₈N₂O₅

Mol. Wt. : 282.29 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **7** following procedure **G** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (196 mg, 81%). $R_f = 0.20$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +39.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3365, 2953, 1737, 1648, 1513, 1497, 1212 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.04 (dd, $J = 17.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.83 (dd, $J = 17.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 171.5, 171.3, 131.0, 116.9, 107.7, 105.3, 52.8, 52.1, 48.6, 36.2, 36.0, 23.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₃H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺: 283.1294, found: 283.1285.

41a : (S)-methyl 2-(N-methyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanoate

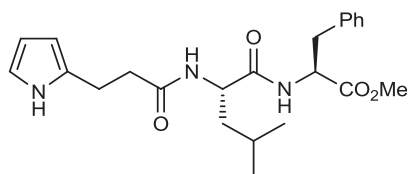


C₁₈H₂₂N₂O₃

Mol. Wt. : 314.38 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **40** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (165 mg, 61%). $R_f = 0.18$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -54.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2923, 1734, 1633, 1404, 1212, 1018 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.21 – 7.04 (m, 5H), 6.52 (dd, $J = 3.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 14.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 – 2.30 (m, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 171.3, 137.1, 131.8, 128.8, 128.6, 126.9, 116.8, 107.4, 105.2, 59.2, 52.4, 34.8, 34.4, 33.4, 22.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.1709, found: 315.1699.

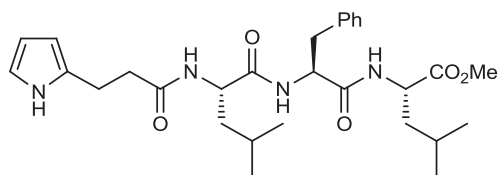
42a : (S)-methyl 2-((S)-2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$
Mol. Wt. : 413.51 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **12** following procedure **G** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Yellow solid (270 mg, 76%). Mp = 150-151 $^\circ\text{C}$. $R_f = 0.68$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$ (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3274, 2961, 1736, 1651, 1533, 1218, 720, 701 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H), 6.64 (dd, $J = 4.2, 2.6$ Hz, 2H), 6.08 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.95 – 5.91 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 13.4, 6.9$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.1, 8.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (ddd, $J = 20.8, 13.9, 6.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 1.57 – 1.27 (m, 3H), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 172.0, 171.8, 135.8, 131.2, 129.4, 128.8, 127.4, 117.1, 107.9, 105.5, 53.2, 52.6, 51.7, 41.0, 38.0, 36.7, 24.7, 23.1, 22.9, 22.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.2393, found: 414.2380.

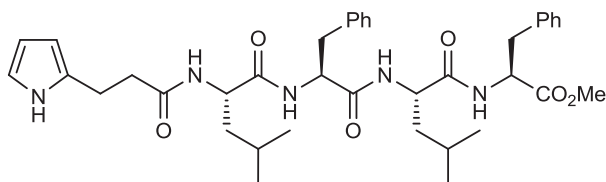
43a : (S)-methyl 2-((S)-2-((S)-2-(3-(1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



$C_{29}H_{42}N_4O_5$
Mol. Wt. : 526.67 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **13** following procedure **G** and purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 5:5). White solid (366 mg, 81%). Mp = 94-95 °C. R_f = 0.6 ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 5:5). $[\alpha]_D^{25}$ = - 14.0° (c 1.0, MeOH). IR (neat) ν 3278, 2956, 1740, 1634, 1535, 1206, 698 cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 5H), 6.50 (dd, J = 3.9, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 4H), 1.14 – 1.04 (m, 2H), 0.78 (dd, J = 12.6, 5.7 Hz, 6H), 0.68 (dd, J = 16.9, 5.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 173.0, 172.3, 171.9, 171.1, 138.0, 130.8, 129.3, 128.0, 126.2, 116.1, 107.1, 104.3, 54.1, 52.0, 51.6, 50.3, 40.6, 39.8, 37.6, 35.2, 24.1, 23.8, 23.3, 22.8, 22.7, 22.2, 21.3. HRMS (ESI+): m/z : Calcd for $C_{29}H_{43}N_4O_5$ $[M+H]^+$: 527.3233, found: 527.3235.

44a : (2S,5S,8S,11S)-methyl 2,8-dibenzyl-5,11-diisobutyl-4,7,10,13-tetraoxo-15-(1H-pyrrol-2-yl)-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oate

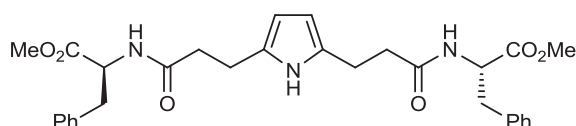


$C_{38}H_{51}N_5O_6$
Mol. Wt. : 673.84 g/mol

The title compound was prepared in a 0.1 mmol scale from acrylamide **14** following procedure **G** and purified by column chromatography ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 6:4). This compound was not isolated in sufficient quantity to perform full characterization. Pale brown solid (21 mg, 31%). R_f = 0.36 ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 6:4). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.56 – 7.42 (m, 4 H), 7.21 – 7.04 (m, 10H), 6.51 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.26 – 5.19 (m,

1H), 5.02 – 4.96 (m, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 4H), 2.65 – 2.38 (m, 4H), 1.60 – 1.21 (m, 6H), 0.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 12H). **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₃₈H₅₁N₅O₆Na [M+Na]⁺: 696.3737, found: 696.3735.

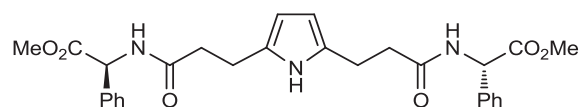
33b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-2-phenylethan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



C₃₀H₃₅N₃O₆
Mol. Wt. : 533.62 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **H** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown crystals (252 mg, 88%). **Mp** = 118-119 °C. **R_f** = 0.38 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -21.8^\circ$ (c 1.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3422, 3306, 1754, 1725, 1656, 1642n 1533, 1443, 1219, 754 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 6H), 7.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 6.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.88 (dd, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.10 (ddd, $J = 20.7, 13.8, 6.3$ Hz, 4H), 2.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 172.2, 135.9, 130.0, 129.1, 128.5, 127.0, 105.0, 53.3, 52.2, 37.5, 36.3, 23.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₆ [M+H]⁺: 534.2604, found: 534.2593.

34b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-2-phenylenthan-2-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole

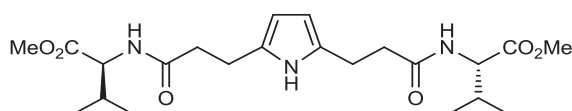


C₂₈H₃₁N₃O₆
Mol. Wt. : 505.56 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **2** following procedure **H** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown solid (207 mg, 76%). **Mp** = 122-124 °C. **R_f** = 0.44 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -117.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3278, 2923, 1735, 1649, 1496, 1211 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 10H), 6.65 (s, 2H), 5.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.85 (dd, J

= 13.2, 6.6 Hz, 4H), 2.49 (t, J = 6.1 Hz, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 171.4, 135.8, 129.8, 128.7, 128.3, 127.2, 104.8, 56.5, 52.4, 35.9, 23.3. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506.2291, found: 506.2271.

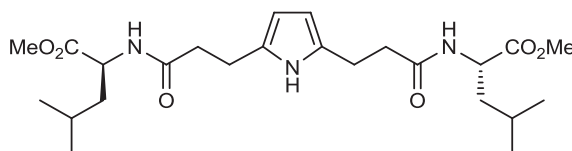
35b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-2-methylpropan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$
Mol. Wt. : 437.53 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **3** following procedure **H** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown waxy solid (193 mg, 82%). R_f = 0.33 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_D^{25}$ = + 22.9° (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3301, 1961, 1734, 1645, 1528, 1204 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 6.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.84 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.8, 130.2, 105.1, 57.2, 52.2, 36.5, 31.0, 23.5, 18.9, 17.9. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.2604, found: 438.2609.

36b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-3-methylbutan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



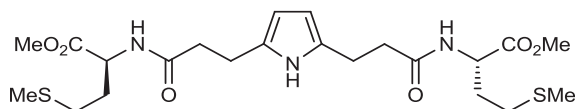
$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$
Mol. Wt. : 465.58 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **4** following procedure **H** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown solid (188 mg, 75%). Mp = 90-92 °C. R_f = 0.41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_D^{25}$ = - 30.2° (c 1.5, CHCl_3). IR (neat) ν 3290, 2955, 1735, 1648, 1529, 1436, 1202, 1159 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.81 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.57 – 1.43 (m, 6H), 0.86 (d, J = 4.7 Hz, 12H). ^{13}C NMR (75

MHz, CDCl₃) δ 173.9, 173.0, 130.1, 105.0, 52.3, 50.8, 41.0, 36.4, 24.7, 23.6, 22.8, 21.7.

HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₄H₄₀N₃O₆ [M+H]⁺: 466.2917, found: 466.2921.

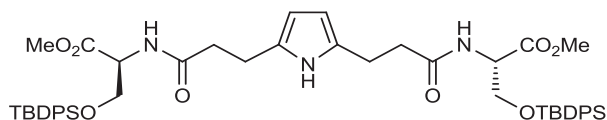
37b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-3-(methylthio)propan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



C₂₂H₃₅N₃O₆S₂
Mol. Wt. : 501.66 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **5** following procedure **H** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown solid (214 mg, 79%). **Mp** = 178-180 °C. **R_f** = 0.21 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = + 28.8° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3310, 2859, 1736, 1642, 1525, 1434, 1225, 758 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.66 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.99 – 1.85 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 172.8, 130.2, 105.3, 52.7, 51.6, 36.6, 31.4, 30.0, 3.6, 15.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₂H₃₆N₃O₆S₂ [M+H]⁺: 502.2046, found: 502.2031.

38b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-ethan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole

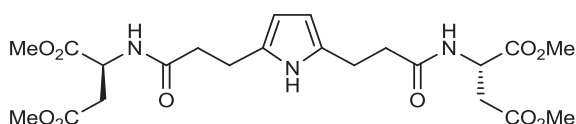


C₅₀H₆₃N₃O₈Si₂
Mol. Wt. : 890.22 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **6** following procedure **H** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (0.437 mg, 91%). **R_f** = 0.27 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = + 5.9° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3070, 1741, 1647, 1512, 1107 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 8H), 7.45 – 7.34 (m, 12H), 6.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.72 – 4.65 (m, 2H), 4.10 (d, J = 9.9, 2.7 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.85 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 4H), 2.48 (dd, J

= 10.9, 6.5 Hz, 4H), 1.02 (s, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 171.0, 135.5, 135.5, 132.9, 132.7, 130.2, 130.0, 127.9, 127.8, 104.9, 64.3, 54.2, 52.4, 36.4, 26.8, 23.3, 19.3. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 890.4232, found: 890.4232.

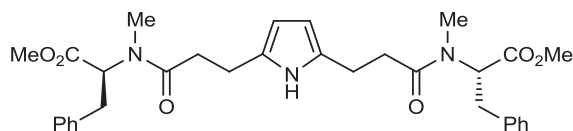
39b : (S,S)-2,5-bis(3-(1,2-bis(methoxycarbonyl)ethan-1-ylamino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}$
Mol. Wt. : 497.50 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **7** following procedure **H** and purified by column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 7:3). Brown solid (212 mg, 79%). **Mp** = 140-142 °C. **R_f** = 0.21 ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3315, 1952, 1722, 1645, 1533, 1433, 1162 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.01 (dd, J = 17.3, 4.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 6H), 2.56 – 2.49 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.5, 171.4, 130.1, 105.0, 52.8, 52.0, 48.5, 36.4, 36.0, 23.4. HRMS (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498.2088, found: 498.2095.

41b : (S,S)-2,5-bis(3-(1-methoxycarbonyl-2-phenylethan-1-yl(methyl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole

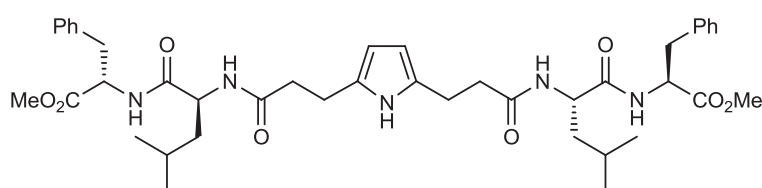


$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$
Mol. Wt. : 561.67 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **40** following procedure **F** with 2 equiv. of **40** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown waxy solid (152 mg, 63%). **R_f** = 0.41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 2926, 1736, 1635, 1402, 1210 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.21 – 7.04 (m, 10H), 5.60 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.29 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 14.4, 10.7 Hz, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 4H), 2.68 (s, 6H), 2.51 – 2.30 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 171.5, 137.2, 130.7, 128.9, 128.7, 126.9, 104.7, 59.0, 52.5, 34.9, 34.4, 33.4, 22.8. **HRMS** (ESI $^{+}$): m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 562.2917, found: 562.2902.

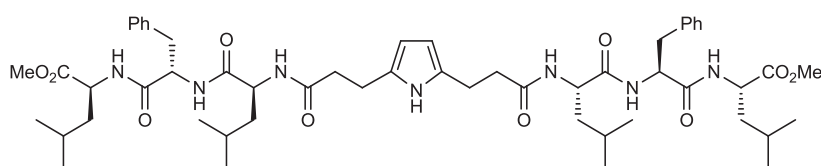
42b : 2,5-bis(3-(((S)-1-(((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopent-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)pyrrole



$\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_8$
Mol. Wt. : 759.93 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **12** and pyrroloamide **42a** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown solid (326 mg, 64%). **Mp** = 170-171 $^{\circ}\text{C}$. **R_f** = 0.32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.5^{\circ}$ (c 2.0, MeOH). **IR** (neat) ν 3293, 2961, 1735, 1639, 1533, 1213, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s 1H), 7.23 – 7.05 (m, 10H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.79 (ddd, J = 21.6, 15.1, 8.2 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.50 – 1.36 (m, 6H), 0.81 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 3.3 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.6, 171.9, 136.0, 130.2, 129.4, 128.7, 127.2, 105.3, 53.7, 52.4, 51.8, 41.1, 37.9, 36.5, 24.8, 23.9, 22.9, 22.2. **HRMS** (ESI $^{+}$): m/z : Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 760.4285, found: 760.4294.

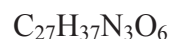
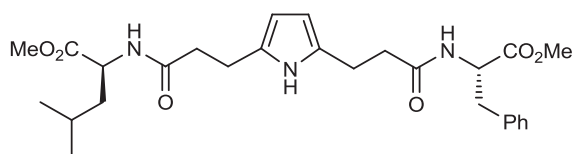
43b : 2,5-bis((4S,7S,10S)-7-benzyl-4,10-diisobutyl-3,6,9,12-tetraoxo-2-oxa-5,8,11-triazatetradecan-14-yl)-pyrrole



$\text{C}_{54}\text{H}_{79}\text{N}_7\text{O}_{10}$
Mol. Wt. : 986.25 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **13** and pyrroloamide **43a** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Orange solid (390 mg, 59%). **Mp** = 116-117 °C. **R_f** = 0.14 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = -44.7^\circ$ (c 1.5, MeOH). **IR** (neat) ν 3284, 2956, 1740, 1638, 1533, 1208, 698 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 10H), 5.50 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 2H), 4.30 – 4.09 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 2.82 – 2.60 (m, 6H), 2.41 – 2.29 (m, 4H), 1.59 – 1.40 (m, 8H), 1.31 – 1.26 (m, 4H), 0.85 – 0.69 (m, 24H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 172.88, 172.69, 172.25, 171.96, 171.89, 171.64, 171.08, 171.04, 137.91, 137.64, 129.47, 129.44, 129.36, 129.21, 127.99, 127.95, 126.22, 126.16, 103.92, 103.86, 54.01, 53.35, 51.88, 51.83, 51.62, 51.02, 50.26, 24.10, 24.07, 23.79, 23.37, 22.99, 22.80, 22.73, 22.64, 22.10, 21.63, 21.28. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₅₄H₈₀N₇O₁₀ [M+H]⁺: 986.5967, found: 986.6001.

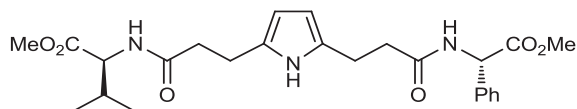
45 : 2-((S)-3-((1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-5-((S)-3-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



Mol. Wt.: 499.60 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **4** and pyrroloamide **33a** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown waxy solid (228 mg, 68%). **R_f** = 0.33 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = +30.5^\circ$ (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2923, 1739, 1461, 1269, 1122, 1071 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.33 – 7.01 (m, 5H), 6.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.85 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 4H), 2.53 – 2.42 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 3H), 0.91 (d, J = 5.8 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 173.0, 172.6, 172.4, 135.9, 130.4, 130.3, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 127.2, 105.3, 105.2, 53.4, 52.5 (2C), 50.9, 41.3, 38.8, 36.7, 36.6, 30.5, 29.8, 29.0, 23.9, 23.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₇H₃₈N₃O₆ [M+H]⁺: 500.2761, found: 500.2763.

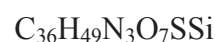
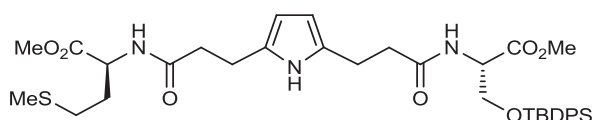
46 : 2-((S)-3-((1-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-5-((S)-3-((2-methoxy-2-oxo-1-phenylethyl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole



Mol. Wt.: 471.55 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **3** and pyrroloamide **34a** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown solid (220 mg, 70%). **Mp** = 134-135 °C. **R_f** = 0.32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.1^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2960, 1734, 1642, 1527, 1434, 1205, 909 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 7.35 – 7.11 (m, 5H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85 – 2.76 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 0.81 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.8, 172.6, 171.7, 135.9, 130.2, 130.1, 128.9, 128.6, 127.4, 105.2, 105.0, 57.2, 56.7, 52.7, 52.0, 36.3, 36.2, 30.9, 23.5, 23.4, 18.9, 17.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472.2448, found: 472.2443.

47 : 2-((S)-3-((1-methoxy-4-(methylthio)-1-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-5-((S)-3-((3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole

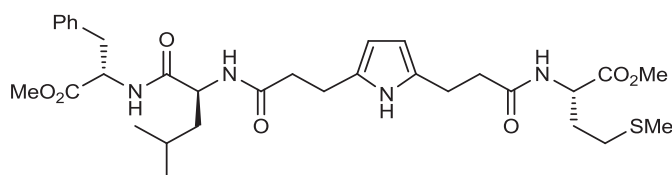


Mol. Wt.: 695.94 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **6** and pyrroloamide **37a** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown waxy solid (312 mg, 67%). **R_f** = 0.42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2926, 1739, 1653, 1523, 1430, 1207, 1109, 909 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.65 – 4.58 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.84 – 2.77 (m, 4H), 2.46 – 2.40 (m, 4H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 0.96 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 172.8, 172.7, 171.2, 135.6, 135.6, 133.0, 132.7, 130.3,

130.2, 130.1, 128.0, 127.9, 105.3, 105.2, 64.4, 54.3, 52.6, 52.6, 51.7, 36.7, 36.5, 31.6, 30.0, 29.8, 26.8, 23.6, 23.5, 15.5. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₃₆H₅₀N₃O₇SSi [M+H]⁺: 696.3139, found: 696.3136.

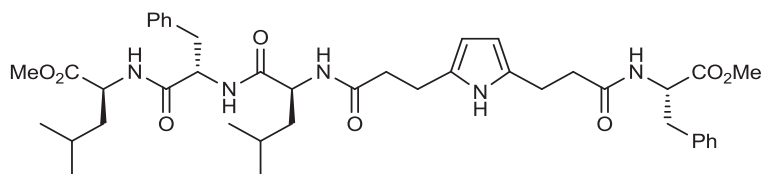
48 : (S)-methyl 2-(3-(5-(3-(((S)-1-(((S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)-1H-pyrrol-2-yl)propanamido)-4-(methylthio)butanoate



C₃₂H₄₆N₄O₇S
Mol. Wt.: 630.80 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **5** and pyrroloamide **42a** following procedure **I** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). Brown solid (287 mg, 68%). **Mp** = 142-143 °C. **R_f** = 0.21 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). [α]_D²⁵ = +20.3° (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3295, 2921, 1733, 1663, 1638, 1535, 1436, 1211 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.78 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.20 – 3.01 (m, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.63 – 1.45 (m, 3H), 1.03 – 0.83 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 173.0, 172.9, 172.3, 171.8, 135.9, 130.1, 130.0, 129.3 (2C), 128.6 (2C), 127.1, 105.2, 105.1, 53.6, 52.6, 52.3, 51.7, 51.6, 41.0, 37.7, 36.5, 36.4, 31.4, 30.0, 24.6, 23.7, 23.6, 22.9, 22.1, 15.4. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₃₂H₄₇N₄O₇S [M+H]⁺: 631.3165, found: 631.3164.

49 : 2-((4S,7S,10S)-7-benzyl-4,10-diisobutyl-3,6,9,12-tetraoxo-2-oxa-5,8,11-triazatetradecan-14-yl)-5-((S)-3-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-3-oxopropan-1-yl)-pyrrole

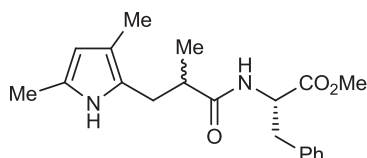


$$\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_8$$

Mol. Wt. : 759.93 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** and pyrroloamide **43a** following procedure **I** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). Brown solid (330 mg, 65%). $\text{Mp} = 135\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$. $\text{R}_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +161.7^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3284, 2924, 1736, 1639, 1531, 1438, 1208 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.28 – 7.05 (m, 10H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.83 (dd, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.15 – 3.00 (m, 4H), 2.89 – 2.76 (m, 4H), 2.47 – 2.39 (m, 4H), 1.60 – 1.42 (m, 6H), 0.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 12H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 173.1, 172.7, 172.5, 171.3, 170.8, 136.8, 136.0, 131.0, 130.5, 129.5 (2C), 129.3 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.3, 127.0, 105.3 (2C), 54.8, 53.5, 52.5, 52.4, 52.2, 51.0, 41.2, 38.8, 37.8, 37.7, 36.8, 36.7, 29.8 (2C), 24.8 (2C), 22.9, 22.8, 22.0, 21.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 782.4105, found: 782.4146.

52 : (S)-methyl 2-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-methylpropanamido)-3-phenylpropanoate



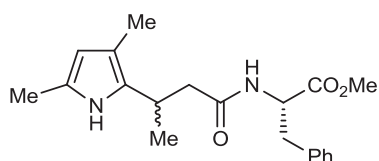
$$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$$

Mol. Wt. : 342.43 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **50** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Orange waxy solid (238 mg, 81%). $\text{R}_f = 0.72$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3313, 2936, 1737, 1653, 1520, 1203, 700 cm^{-1} . **^1H NMR**

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.31 – 6.90 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.22 – 3.03 (m, 2H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 171.9, 135.6, 129.2, 128.4, 126.9, 125.2, 123.8, 114.6, 107.4, 52.9, 52.1, 42.3, 37.6, 29.9, 17.5, 12.6, 10.8. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₀H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 343.2022, found: 343.2016.

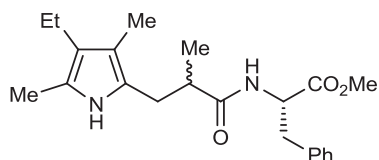
53 : (S)-methyl 2-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)butanamido)-3-phenylpropanoate



Mol. Wt. : 342.43 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **51** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Orange solid (223 mg, 76%). **Mp** = 76-77 °C. **R_f** = 0.5 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3306, 2929, 1737, 1645, 1520, 1201, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 5.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.9, 135.8, 129.2, 129.0, 128.6, 127.2, 125.3, 113.3, 107.9, 53.2, 52.3, 43.5, 37.8, 28.3, 19.8, 13.0, 11.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₀H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 343.2022, found: 343.2020.

54 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-methylpropanamido)-3-phenylpropanoate

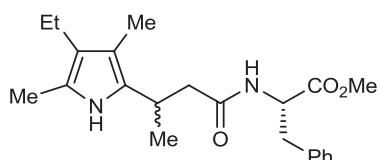


Mol. Wt. : 370.49 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **50** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (219 mg, 69%). **R_f** = 0.70 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). **IR** (neat) ν 3300, 2961, 1739, 1648, 1516, 1260, 1202, 700 cm⁻¹. **¹H**

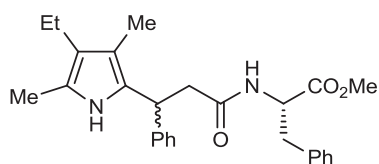
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 6.84 – 6.81 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.6, 9.6 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 171.9, 135.6, 129.3, 128.5, 127.1, 122.9, 120.9, 120.2, 113.6, 52.9, 52.2, 42.8, 37.8, 30.2, 17.9, 17.8, 15.9, 10.9, 9.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₂H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺: 371.2335, found: 371.2324.

55 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)butanamido)-3-phenylpropanoate



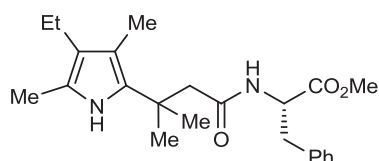
C₂₂H₃₀N₂O₃
Mol. Wt. 370.49 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **51** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown solid (254 mg, 80%). **Mp** = 116-117 °C. **R_f** = 0.57 (CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1). **IR** (neat) ν 3363, 2968, 1728, 1630, 1539, 1218, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 1H), 3.18 – 2.97 (m, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 172.0, 135.7, 128.9, 128.3, 127.7, 126.8, 120.6, 120.0, 111.9, 53.1, 51.9, 43.3, 37.6, 28.3, 19.8, 17.5, 15.6, 10.8, 8.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₂H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺: 371.2335, found: 371.2336.

57 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phenylpropanamido)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt. : 432.55 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **56** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (241 mg, 65%). **R_f** = 0.39 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3287, 2961, 1739, 1637, 1496, 1201, 698 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 8H), 6.73 (dd, *J* = 24.7, 3.3 Hz, 2H), 5.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 – 2.67 (m, 4H), 2.27 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 171.2, 142.8, 135.7, 129.3, 128.7, 128.6, 127.7, 127.2, 126.6, 125.7, 121.5, 120.6, 113.6, 53.1, 52.3, 42.3, 39.1, 38.0, 17.9, 15.9, 11.3, 9.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₇H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: 433.2491, found: 433.2480.

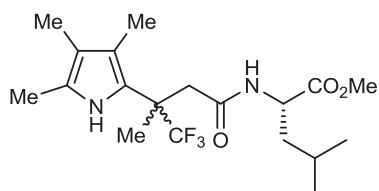
59 : (S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-methylbutanamido)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt. : 384.51 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **58** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). Orange solid (221 mg, 67%). **Mp** = 168-169 °C. **R_f** = 0.66 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = - 13.8 ° (c 1.4, MeOH). **IR** (neat) ν 3281, 2955, 1736, 1644, 1525, 1215, 740, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.64 – 2.33 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 171.8, 136.1, 129.1, 128.9, 128.6, 127.1, 122.2, 120.4, 112.1, 53.5, 52.2, 49.4, 37.8, 35.0, 28.9, 27.0, 17.7,

16.0, 11.0, 10.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₃H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: 385.2491, found: 385.2495.

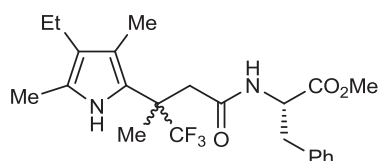
61 : (2*S*)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4,4,4-trifluoro-3-methylbutanamido)-4-methylpentanoate



Mol. Wt. : 404.47 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **60** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown solid (215 mg, 62%). **Mp** = 113-115 °C. **R_f** = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3391, 3318, 1773, 1735, 1678, 1650, 1622, 1274 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 169.1, 127.7 (q, *J* = 283.7 Hz), 123.4, 122.4, 118.3, 116.6, 52.0, 50.4, 44.6 (q, *J* = 26.4 Hz), 41.1, 40.7, 24.2, 22.8, 21.1, 19.0, 17.4, 15.8, 10.8. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -75.49. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₀H₃₂F₃N₂O₃ [M+H]⁺: 405.2365, found: 405.2382.

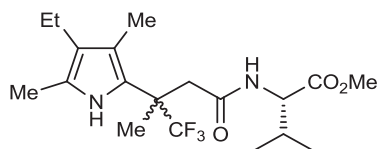
65 : (2*S*)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4,4,4-trifluoro-3-methylbutanamido)-3-phenylpropanoate



Mol. Wt. : 438.48 g/mol

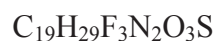
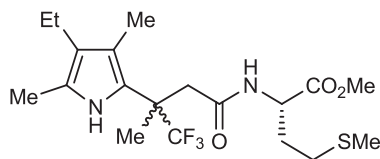
The title compound was prepared from acrylamide **62** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Orange waxy solid (233 mg, 62%). $R_f = 0.44$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3321, 2959, 1742, 1653, 1527, 1216, 1160, 700 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 5.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.9, 8.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 169.0, 136.0, 129.0, 128.6, 127.7 (q, $J = 282.0$ Hz), 127.2, 123.3, 122.1, 118.4, 116.9, 53.0, 52.3, 44.6 (q, $J = 26.1$ Hz), 41.4, 38.0, 19.0 (q, $J = 1.6$ Hz), 17.6, 16.0, 11.3, 10.9. **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3) δ -75.5. **HRMS** (ESI $^+$): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.2209, found: 439.2195.

66 : (2S)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-4,4,4-trifluoro-3-methylbutanamido)-3-methylbutanoate



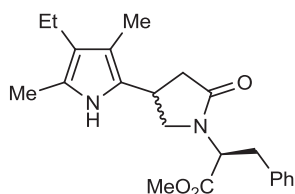
Mol. Wt. : 390.44 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **63** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Pale pink solid (214 mg, 64%). **Mp** = 147-149 °C. $R_f = 0.41$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3406, 1745, 1723, 1666, 1648, 1533, 1139 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 169.1, 127.8 (q, $J = 284.1$ Hz), 123.6, 122.8, 118.4, 117.0, 57.0, 52.1, 44.7 (q, $J = 26.6$ Hz), 41.4, 30.6, 19.1 (q, $J = 2.7$ Hz), 18.8, 17.5, 16.9, 15.7, 11.0, 10.9. **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3) δ -75.6. **HRMS** (ESI $^+$): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.2209, found: 391.2213.

67 : (2*S*)-methyl 2-(3-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4,4,4-trifluoro-3-methylbutanamido)-4-(methylthio)butanoate

Mol. Wt. : 522.51 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **64** following procedure **F** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Dark blue waxy solid (300 mg, 67%). *R*_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3331, 2961, 1741, 1661, 1527, 1160 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.59 (td, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 168.9, 127.6 (q, *J* = 283.9 Hz), 123.3, 122.4, 118.3, 116.5, 52.2, 50.9, 44.7 (q, *J* = 26.4 Hz), 41.1, 31.2, 28.9, 19.0, 17.3, 15.6, 14.8, 14.0, 10.7. **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -75.3 **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₉H₃₀F₃N₂O₃S [M+H]⁺: 423.1929, found: 423.1931.

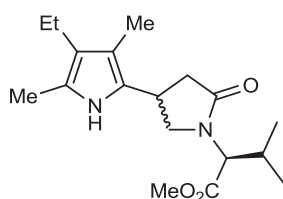
97 : (S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt. : 368.47 g/mol

The title compound was prepared from lactam **83** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (269 mg, 85%). *R*_f = 0.67 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 2956, 2864, 1738, 1678, 1434, 1262, 1216, 699 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 5.42 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 15.0, 11.7 Hz, 1H),

2.63 (dd, $J = 16.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 171.9, 136.1, 128.5, 128.2, 126.9, 125.5, 121.5, 119.8, 112.6, 53.9, 52.5, 49.3, 38.3, 34.7, 28.4, 17.4, 15.6, 10.7, 8.8. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2178, found: 369.2180.

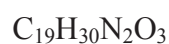
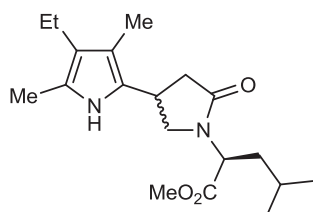
98 : (S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-methylbutanoate



Mol. Wt. : 320.43 g/mol

The title compound was prepared from lactam **84** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (187 mg, 68%). $R_f = 0.58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3338, 2960, 1740, 1674, 1420, 1199, 734 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 16.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 172.5, 125.6, 121.7, 120.5, 113.2, 59.5, 52.3, 50.3, 38.6, 29.0, 28.7, 19.8, 19.5, 17.7, 15.8, 11.0, 9.1. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.2178, found: 321.2170.

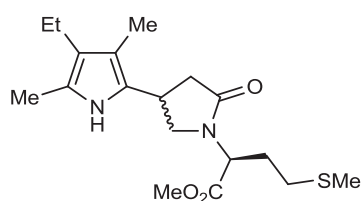
99 : (S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-4-methylpentanoate



Mol. Wt. : 334.45 g/mol

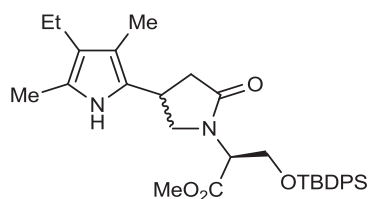
The title compound was prepared from lactam **85** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (175 mg, 61%). **R_f** = 0.57 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3344, 2956, 1733, 1675, 1433, 1265, 1201, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 173.1, 126.1, 121.6, 119.9, 112.5, 52.5, 51.9, 49.0, 38.9, 37.4, 28.3, 25.1, 23.1, 20.9, 17.5, 15.7, 10.8, 8.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₉H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺: 335.2335, found: 335.2338.

100 : (S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-4-(methylthio)butanoate



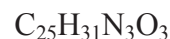
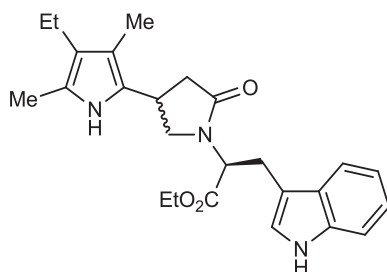
Mol. Wt. : 352.49 g/mol

The title compound was prepared from lactam **82** following procedure **F** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (197 mg, 65%). **R_f** = 0.73 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3343, 1737, 1675, 1432, 1229, 1039 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.48 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 171.7, 125.2, 121.5, 119.8, 112.6, 52.7, 52.4, 49.1, 38.3, 30.5, 28.3, 28.1, 17.3, 15.5, 15.2, 10.6, 8.8. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₈H₂₉N₂O₃S [M+H]⁺: 353.1899, found: 353.1911.

101 : (S)-methyl 3-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Mol. Wt. : 546.77 g/mol

The title compound was prepared from lactam **86** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (268 mg, 57%). $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). **IR** (neat) ν 3345, 2959, 2865, 1738, 1682, 1428, 1245, 1112, 909, 823, 733, 701 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 6H), 5.15 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 2.83 (dd, $J = 16.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.39 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 171.0, 135.7, 135.7, 132.6, 132.6, 130.2, 130.2, 128.0, 127.9, 126.9, 121.6, 120.0, 112.4, 77.2, 62.7, 55.8, 52.7, 50.7, 39.3, 28.6, 26.8, 19.2, 17.8, 15.9, 11.0, 9.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547.2992, found: 547.3000.

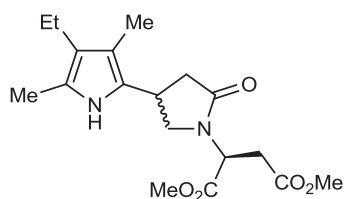
102 : (S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate

Mol. Wt. : 421.53 g/mol

The title compound was prepared from lactam **87** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown solid (228 mg, 63%). **Mp** = 90-91 °C.

$R_f = 0.21$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3343, 2922, 1725, 1672, 1434, 1265, 1208, 1025, 740 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 14.8, 7.1$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.37 (dd, $J = 11.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 15.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 15.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29 (dd, $J = 16.8, 11.4$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 172.0, 136.2, 127.1, 126.0, 121.9, 121.9, 121.6, 119.9, 119.2, 117.9, 112.5, 111.5, 110.1, 62.0, 54.0, 49.5, 38.9, 28.1, 24.7, 17.5, 15.6, 14.0, 10.7, 8.8. **HRMS** (ESI $^+$): m/z : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.2444, found: 422.2427.

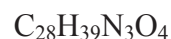
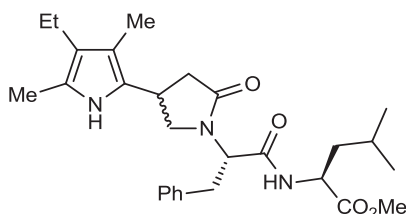
103 : (S)-dimethyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)succinate



Mol. Wt. : 350.41 g/mol

The title compound was prepared from lactam **88** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (195 mg, 65%). $R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3349, 2959, 1736, 1680, 1436, 1264, 1168, 1004, 730 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 5.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 16.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 12.3, 8.4$ Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 170.6, 170.5, 125.6, 121.5, 119.9, 112.6, 52.7, 52.0, 50.8, 50.3, 38.4, 33.7, 28.3, 17.4, 15.6, 10.6, 8.8. **HRMS** (ESI $^+$): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.1920, found: 351.1914.

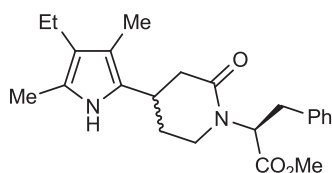
104 : (S)-methyl 2-(((S)-2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



Mol. Wt. : 481.63 g/mol

The title compound was prepared from lactam **90** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown solid (298 mg, 72%). **Mp** = 205-206 °C. **R_f** = 0.57 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 2954, 1734, 1687, 1661, 1568, 1436, 1219, 1151, 701 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 6H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.1, 10.8 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.67 – 1.51 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 173.0, 170.8, 136.7, 128.7, 128.5, 126.8, 125.9, 121.7, 119.8, 112.6, 55.2, 52.2, 51.1, 50.2, 40.5, 38.5, 35.0, 27.6, 24.8, 22.5, 21.7, 17.5, 15.7, 10.8, 8.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.3019, found: 482.3018.

105 : (2S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopiperidin-1-yl)-3-phenylpropanoate

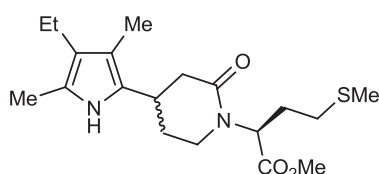


Mol. Wt. : 382.50 g/mol

The title compound was prepared from lactam **95** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (197 mg, 60%). **R_f** = 0.42 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3338, 2926, 1739, 1628, 1455, 1231, 700 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 5H), 5.28 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.31 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz,

3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 170.3, 137.0, 129.1, 128.6, 126.8, 125.9, 121.6, 120.3, 112.7, 57.8, 52.5, 44.3, 37.9, 34.0, 29.6, 29.0, 17.6, 15.7, 10.9, 9.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2335, found: 383.2335.

106 : (2S)-methyl 2-(4-(4-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-oxopiperidin-1-yl)-4-(methylthio)butanoate

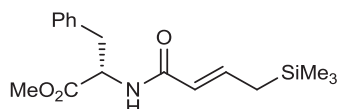


$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
Mol. Wt. : 366.52 g/mol

The title compound was prepared from lactam **96** following procedure **F** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (255 mg, 81%). R_f = 0.47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). IR (neat) ν 3344, 2955, 1737, 1627, 1436, 1225, 701 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37 – 3.28 (m, 3H), 2.75 (dd, J = 17.6, 6.0 Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 3H), 2.40 – 2.31 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 170.6, 125.9, 121.8, 120.4, 112.9, 55.8, 52.6, 43.6, 38.1, 30.9, 29.7, 29.2, 27.6, 17.7, 15.8, 15.6, 10.9, 9.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.2055, found: 367.2059.

III.4. γ -silylbut-2-enamides

(S)-107 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanoate²⁰⁰

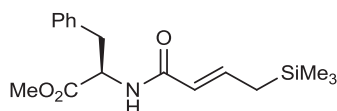


$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$
Mol. Wt. : 319.47 g/mol

The title compound was prepared in a 30 mmol scale from acrylamide **1** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown solid (6.8 g, 71%). Mp = 64-65 $^\circ\text{C}$. R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25}$ = - 17.6 $^\circ$ (1.2, MeOH).

IR (neat) ν 3065, 2961, 1753, 1746, 1656, 1621, 1607, 1542, 1246, 1138, 835, 694 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 6.99 (dt, $J = 15.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.00 (dt, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (ddd, $J = 24.6, 13.7, 5.9$ Hz, 2H), 1.73 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 2H), 0.09 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.79, 165.39, 142.78, 135.96, 128.65, 127.75, 126.20, 120.70, 52.92, 51.38, 37.17, 23.59, -2.48. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1682, found: 320.1690.

(R)-107 : (R,E)-methyl 3-phenyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanoate

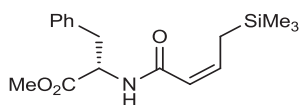


$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$

Mol. Wt. : 319.47 g/mol

The title compound was prepared in a 2 mmol scale from *D*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (440 mg, 69%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.4^\circ$ (1.0, CHCl_3). Spectroscopic properties were identical with those reported for compound **(S)-107**.

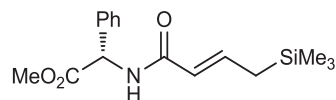
(Z)-107 : (S,Z)-methyl 3-phenyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanoate



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$

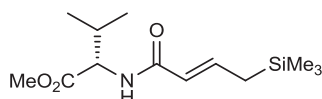
Mol. Wt. : 319.47 g/mol

The title compound was prepared in a 30 mmol scale from acrylamide **1** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light brown waxy solid (440mg, 5%). $R_f = 0.62$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +154.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3322, 2967, 1741, 1654, 1620, 1523, 1204 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.18 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.10 (dd, $J = 11.3, 9.5$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 166.4, 145.5, 136.1, 129.3, 128.5, 127.0, 117.9, 52.8, 52.2, 37.9, 22.5, -1.7. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1692, found: 320.320.1689.

108 : (S,E)-methyl 2-phenyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)acetateC₁₆H₂₃NO₃Si

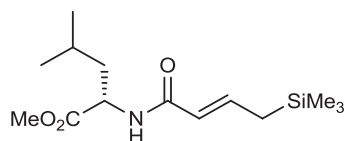
Mol. Wt. : 305.44 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **2** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (0.79 g, 65%). **R_f** = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = +120.5° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3273, 2954, 1745, 1656, 1622, 1525, 1497, 1353, 1248, 1206, 1136, 977, 840, 696 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.32 (m, 5H), 7.02 – 6.90 (dt, *J* = 14.3, 8.8 Hz 1H), 6.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.03 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 165.4, 144.8, 136.9, 129.1 (2C), 128.6, 127.4 (2C), 120.7, 56.4, 52.9, 24.6, -1.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₆H₂₄NO₃Si [M+H]⁺: 306.1525, found: 306.1511.

109 : (S,E)-methyl 3-methyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)butanoateC₁₃H₂₅NO₃Si

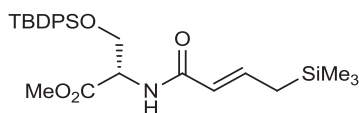
Mol. Wt. : 271.43 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **3** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (0.88 g, 81%). **R_f** = 0.51 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = + 17.2° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3280, 2957, 1744, 1657, 1622, 1532, 1248, 1202, 1135, 980, 837 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (dt, *J* = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), -0.02 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 166.0, 144.0, 121.1, 56.9, 52.0, 31.5, 24.4, 18.9, 18.0, -1.8. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₂₆NO₃Si [M+H]⁺: 272.1682, found: 272.1672.

110 : (S,E)-methyl 4-methyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)pentanoate

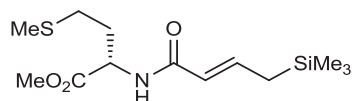
Mol. Wt. : 285.45 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **4** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (0.84 g, 74%). R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25}$ = - 53.3° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3266, 2955, 1746, 1657, 1623, 1537, 1352, 1248, 1200, 1153, 1135, 973, 845, 696 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dt, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 6H), 0.04 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 165.8, 142.9, 121.0, 51.6, 50.3, 41.0, 24.5, 23.9, 22.5, 21.6, -2.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₄H₂₈NO₃Si [M+H]⁺: 286.1838, found: 286.1830.

111 : (S,E)-methyl 3-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanoate

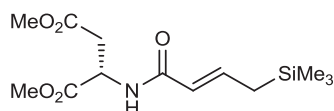
Mol. Wt.: 497.77 g/mol

The title compound was prepared in a 12 mmol scale from acrylamide **6** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brown waxy solid (4.4 g, 74%). R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25}$ = + 24.0° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2953, 2858, 1747, 1661, 1627, 1504, 1428, 1248, 1111, 847, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.58 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 6H), 6.95 (dt, J = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.81 (dt, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J = 57.0, 10.2, 3.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.06 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 165.1, 143.0, 135.0, 134.9, 132.5, 132.3, 129.4, 129.4, 127.3, 120.8, 64.1, 53.7, 51.6, 26.2, 23.7, 18.8, -2.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₇H₄₀NO₄Si₂ [M+H]⁺: 498.2496, found: 498.2500.

112 : (S,E)-methyl 4-(methylthio)-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)butanoate

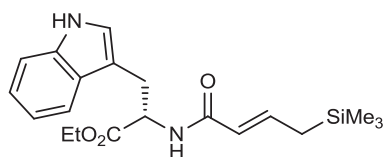
Mol. Wt. : 303.49 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **5** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Light yellow oil (0.9 g, 74%). $R_f = 0.44$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = + 51.8^\circ$ (c 2.2, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2953, 1742, 1657, 1535, 1247, 1135, 844 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (dt, $J = 15.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.66 (td, $J = 7.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), -0.09 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.22, 165.76, 143.07, 120.68, 51.72, 50.86, 31.00, 29.57, 23.74, 14.71, -2.34. **HRMS** (ES⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.1403, found: 304.1408.

113 : (S,E)-dimethyl 2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)succinate

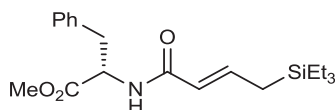
Mol. Wt.: 301.41 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **7** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown solid (0.89 g, 74%). $\text{Mp} < 45^\circ\text{C}$. $R_f = 0.51$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). $[\alpha]_D^{25} = + 58.6^\circ$ (c 2.2, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2957, 1736, 1658, 1625, 1530, 1437, 1207, 846 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (dt, $J = 15.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 48.2, 17.3, 4.5$ Hz, 2H), 1.65 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 2H), -0.01 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.5, 165.7, 144.5, 120.8, 52.7, 51.9, 48.4, 36.2, 24.4, -1.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.1424, found: 302.1414.

114 : (S,E)-ethyl 3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanoate

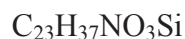
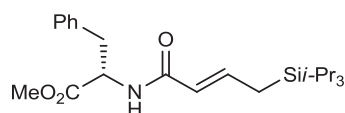
Mol. Wt.: 372.53 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **8** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). Brown solid (1.0 g, 67%). **Mp** < 45 °C. **R_f** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +81.2^\circ$ (c 1.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2956, 1732, 1658, 1620, 1512, 1249, 1201, 845, 739 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J* = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.03 (dt, *J* = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 165.9, 143.8, 136.1, 127.5, 123.1, 121.5, 120.8, 119.0, 118.2, 111.4, 109.1, 61.1, 53.1, 27.6, 24.1, 13.8, -2.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₀H₂₉N₂O₃Si [M+H]⁺: 373.1947, found: 373.1956.

115 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(4-(triethylsilyl)but-2-enamido)propanoate

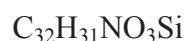
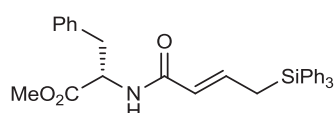
Mol. Wt.: 361.55 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (1.02 g, 71%). **R_f** = 0.59 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2952, 1745, 1657, 1623, 1530, 1208, 1136, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.87 (dt, *J* = 15.1, 8.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (ddd, *J* = 23.4, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.47 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 165.5, 143.9, 136.0, 129.0, 128.1, 126.6, 120.6, 53.0, 51.8, 37.6, 19.0, 7.0, 2.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₀H₃₂NO₃Si [M+H]⁺: 362.2151, found: 362.2146.

116 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(4-(triisopropylsilyl)but-2-enamido)propanoate

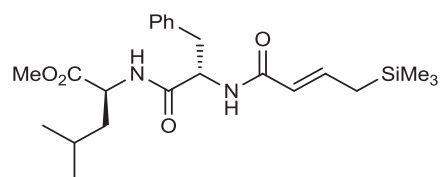
Mol. Wt. : 403.63 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light brown solid (1.1 g, 68%). **Mp** = 67-68 °C. **R_f** = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **[α]_D²⁵** = + 126.6° (c 1.2, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2942, 1865, 1743, 1657, 1623, 1208, 1137, 881, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (dt, *J* = 15, 9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (ddd, *J* = 27.6, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 21H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 165.2, 144.0, 136.0, 128.9, 127.9, 126.4, 120.8, 52.9, 51.6, 37.4, 18.2, 16.5, 10.6. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₃H₃₈NO₃Si [M+H]⁺: 404.2621, found: 404.2630.

117 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(4-(triphenylsilyl)but-2-enamido)propanoate

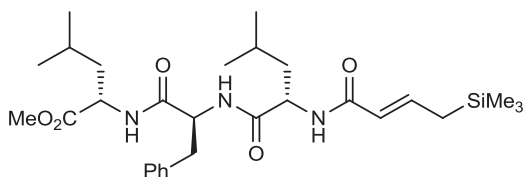
Mol. Wt. : 505.68 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **1** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown solid (1.84 g, 91%). **Mp** < 45 °C. **R_f** = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = + 95.3° (c 1.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2952, 1739, 1659, 1626, 1427, 1110, 732, 696 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.56 (m, 6H), 7.52 – 7.40 (m, 9H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 5.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (ddd, *J* = 20.1, 13.8, 5.7 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 165.0, 141.6, 135.9, 135.5, 133.3, 129.7, 129.1, 128.3, 127.8, 126.8, 123.0, 52.9, 51.9, 37.6, 20.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₃₂H₃₂NO₃Si [M+H]⁺: 506.2151, found: 506.2159.

118 : (S)-methyl 4-methyl-2-((S)-3-phenyl-2-((E)-4-(trimethylsilyl)but-2-enamido)propanamido)pentanoate

Mol. Wt. : 432.63 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **9** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown solid (1.19 g, 69%). **Mp** = 131-132 °C. **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **[α]_D²⁵** = + 13.8° (c 1.3, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3258, 2955, 1749, 1650, 1618, 1548, 1249, 852, 700 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 6.98 (dt, *J* = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 26.1, 13.8, 6.1 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.08 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 171.8, 166.1, 144.3, 135.9, 129.4, 128.6, 127.1, 121.0, 53.5, 52.4, 51.5, 41.2, 38.0, 24.8, 24.5, 22.9, 22.4, -1.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₃H₃₇N₂O₄Si [M+H]⁺: 433.2523, found: 433.2517.

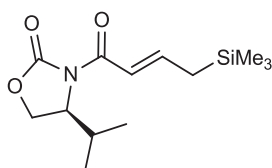
119 : (8S,11S,14S,E)-methyl 11-benzyl-8,14-diisobutyl-2,2-dimethyl-6,9,12-trioxo-7,10,13-triaza-2-silapentadec-4-en-15-oate

Mol. Wt.: 545.33 g/mol

The title compound was prepared in a 2 mmol scale from acrylamide **13** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). Brown solid (0.56 g, 51%). **Mp** = 209-211 °C. **R_f** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **[α]_D²⁵** = - 59.0° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2954, 1747, 1643, 1619, 1539, 1248, 1145, 848 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 5H), 6.92 (dt, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* =

15.3, 7.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.14 – 2.93 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.64 – 1.43 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 12H), 0.04 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 172.4, 171.1, 165.9, 143.6, 136.6, 129.5, 128.5, 126.7, 121.6, 54.2, 52.2, 51.4, 50.7, 42.2, 41.2, 38.4, 24.9, 24.8, 24.5, 23.0, 22.8, 22.6, 22.0, -1.7. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 546.3363, found: 546.3387.

(S)-121 : (S,E)-4-isopropyl-3-(4-(trimethylsilyl)but-2-enovl)oxazolidin-2-one

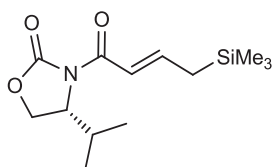


$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$

Mol. Wt. : 269.41 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide (*S*)-(-)-4-isopropyl-2-oxazolidinone following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). White solid (1.12 g, 91%). **Mp** = 65-67 °C. **R_f** = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +70.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 2960, 1759, 1676, 1612, 1343, 1200, 1130 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dt, $J = 15.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 8.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.04 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 154.1, 150.6, 118.2, 63.2, 58.5, 28.5, 25.9, 18.0, 14.7, -1.8. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.1525, found: 270.1527.

(R)-121: (R,E)-4-isopropyl-3-(4-(trimethylsilyl)but-2-enovl)oxazolidin-2-one



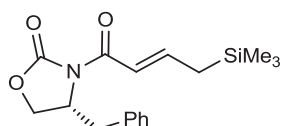
$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$

Mol. Wt. : 269.41 g/mol

The title compound was prepared from (*R*)-(+)-4-isopropyl-2-oxazolidinone following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). White solid (1.07 g, 87%). **Mp** = 61-62 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -65.9^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). Spectroscopic properties were

identical with those reported for compound (**S**)-**121**. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₃H₂₄NO₃Si [M+H]⁺: 270.1525, found: 270.1518.

122 : (R,E)-4-benzyl-3-(4-(trimethylsilyl)but-2-enoyl)oxazolidin-2-one

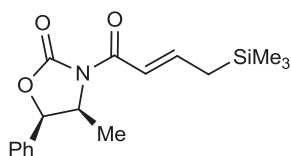


C₁₇H₂₃NO₃Si

Mol. Wt.: 317.45 g/mol

The title compound was prepared from (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). White solid (1.25 g, 86%). **Mp** = 119-120 °C. **Yield** = 86%. **R_f** = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = - 58.0 ° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2956, 1779, 1673, 1614, 1385, 1350, 1238, 1204, 1130 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.21 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.0, 9.7 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.09 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 153.5, 151.0, 135.6, 129.5, 128.9, 127.3, 118.2, 66.1, 55.3, 38.0, 26.1, -1.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₇H₂₄NO₃Si [M+H]⁺: 318.1525, found: 318.1520.

123 : (4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-3-((E)-4-(trimethylsilyl)but-2-enoyl)oxazolidin-2-one



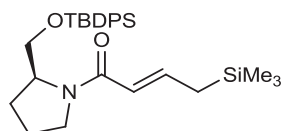
C₁₇H₂₃NO₃Si

Mol. Wt.: 317.45 g/mol

The title compound was prepared from (4*S*,5*S*)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). White solid (1.33 g, 91%). **Mp** = 70-71 °C. **R_f** = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). [α]_D²⁵ = -41.2° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2960, 1774, 1677, 1616, 1344, 1238, 1195, 1119 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.15 (m, 6H), 7.03 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.72 (dq, *J* = 7.1, 6.4 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), -0.00 (s, 9H). **¹³C**

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 152.6, 149.8, 133.5, 128.2 (3C), 125.4 (2C), 118.1, 78.4, 54.4, 25.4, 14.3, -2.1.

124 : (S,E)-1-(2-((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(trimethylsilyl)but-2-en-1-one

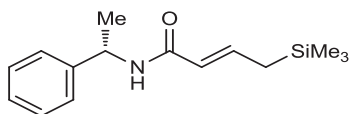


C₂₈H₄₁NO₂Si₂

Mol. Wt. : 479.80 g/mol

The title compound was prepared from *O*-protected (*S*)-prolinol following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.34 g, 61%). **R_f** = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = - 35.5° (c 1.1, MeOH). **IR** (neat) ν 2960, 1651, 1609, 1427, 1412, 1245, 1111 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 – 7.65 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 7.12 – 6.93 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.49 (m, 3H), 2.21 – 1.84 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.00 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 143.1, 134.9, 132.9, 132.6, 129.3, 129.0, 127.3, 127.1, 119.5, 64.4, 57.5, 46.8, 27.7, 26.3, 23.6, 21.1, 18.5, -2.5. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₈H₄₂NO₂Si₂ [M+H]⁺: 480.2754, found: 480.2745.

125 : (S,E)-N-(1-phenylethyl)-4-(trimethylsilyl)but-2-enamide



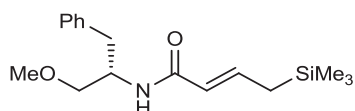
C₁₅H₂₃NOSi

Mol. Wt.: 261.43 g/mol

The title compound was prepared from (*S*)- α -methylbenzylamine following procedure **K** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Brown waxy solid (0.73 g, 61%). **R_f** = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = + 83.8° (c 0.5, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3060, 1656, 1619, 1539, 1247, 1138, 846 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 6.99 – 6.88 (dt, *J* = 15.1, 8.9 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.04 (s, 9H). **¹³C**

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 143.7, 142.7, 128.4, 127.0, 126.2, 121.8, 48.5, 24.1, 21.9, -1.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₅H₂₄NO₂Si[M+H]⁺: 262.1627, found: 262.1626.

163 : (S,E)-N-(1-methoxy-3-phenylpropan-2-yl)-4-(trimethylsilyl)but-2-enamide



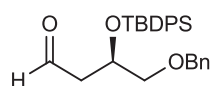
C₁₇H₂₇NO₂Si

Mol. Wt. : 305.49 g/mol

The title compound was prepared from acrylamide **162** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). Brown waxy solid (0.74 g, 61%). **R_f** = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). $[\alpha]_D^{25} = -24.1^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3272, 2954, 1657, 1620, 1540, 1248, 1130, 845 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.15 (m, 5H), 6.87 (dt, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 2H), 1.63 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 141.9, 137.9, 128.9, 127.8, 125.8, 121.5, 72.0, 58.2, 49.8, 36.9, 23.6, -2.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₇H₂₈NO₂Si [M+H]⁺: 306.1889, found: 306.1873.

III.5. Aldehydes

(R)-169 : (R)-4-(benzyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)butanal²²⁹



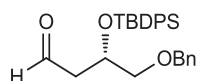
C₂₇H₃₂O₃Si

Mol. Wt.: 432.63 g/mol

Light brown oil. **Yield** = 40% (5 steps from (*S*)-glycidol). **R_f** = 0.67 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25} = -17.1$ (c 1.0 CHCl₃) (Lit. - 18.3°, c 18.8 CHCl₃). **IR** (neat) ν 2858, 1723, 1105 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 4H), 7.43 – 7.15 (m, 11H), 4.38 – 4.28 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 2.58 (dt, J = 5.7, 1.9 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.3, 138.0, 136.0,

135.9, 130.1, 129.9, 128.4, 127.9, 127.7, 73.6, 73.2, 68.4, 48.7, 27.0, 19.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₇H₃₂O₃SiNa [M+Na]⁺: 455.2018, found: 455.1999.

(S)-169 : (S)-4-(benzyloxy)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)butanal²²⁹

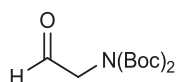


C₂₇H₃₂O₃Si

Mol. Wt.: 432.63 g/mol

Light brown oil. **Yield** = 42% (5 steps from (*R*)-glycidol). $[\alpha]_D^{25} = +19.2$ (c 1.0 CHCl₃). Spectroscopic properties were identical with those reported for compound (*R*)-181.

172 : N,N-di(tert-butoxycarbonyl)glycinal²⁴⁰

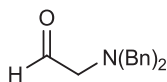


C₁₂H₂₁NO₅

Mol. Wt.: 259.30 g/mol

White solid. **Mp** = 43-44 °C (Litt. 43-44 °C). **Yield** = 72% (4 steps from allylamine). **R_f** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). **IR** (neat) ν 2982, 1725, 1690, 1366, 1114 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.43 (s, 18H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.7, 151.8, 83.4, 55.3, 27.9.

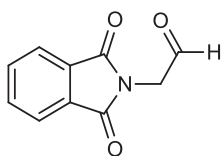
173 : 2-(dibenzylamino)acetaldehyde²⁴¹



C₁₆H₁₇NO

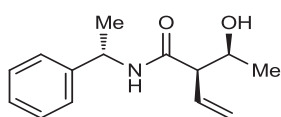
Mol. Wt.: 239.31 g/mol

Colorless oil. **Yield** = 61% (3 steps from allylamine). **R_f** = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc, 95:5). **IR** (neat) ν 2803, 1669, 1501, 1452, 907 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 10H), 3.68 (s, 4H), 3.17 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 202.5, 138.3, 129.1, 128.5, 127.5, 63.5, 59.5.

174 : 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acetaldehyde²⁸⁵

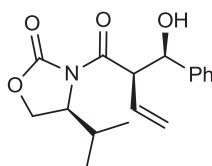
Mol. Wt.: 189.17 g/mol

White solid. **Mp** = 69-70 °C. **Yield** = 62% (from 2-phthalimidoethanol). **R_f** = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3475, 1775, 1703, 1391 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 193.7, 167.6, 134.5 (2C), 132.0, 123.8 (2C), 47.5. **HRMS** (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 188.0348, found: 188.0345.

III.6. β -hydroxyamides**126 : (R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)-N-((S)-1-phenylethyl)but-3-enamide**

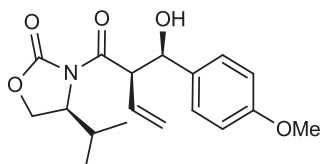
Mol. Wt.: 233.31 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **125** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (97 mg, 89%). **Mp** = 113-114 °C. **R_f** = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3287, 2982, 1633, 1544 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.15 (m, 5H), 6.01 – 5.84 (m, 2H), 5.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.16 (bs, 1H), 2.84 – 2.71 (m, J = 9.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 5.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 143.0, 134.3, 132.6, 128.7, 127.4, 125.9, 120.8, 67.5, 57.2, 48.7, 22.0, 19.9. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 234.1494, found: 234.1493.

130 : (S)-3-((R)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

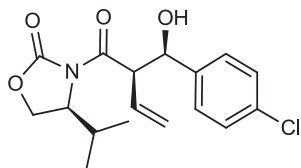
Mol. Wt. : 303.35 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (105 mg, 74%). **R_f** = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2965, 1772, 1689, 1369, 1299, 1196 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.18 (m, 5H), 5.97 – 5.82 (m, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 2H), 4.95 – 4.81 (m, 2H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 4.01 – 3.81 (m, 1H), 2.82 (bs, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 0.77 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 153.4, 140.7, 132.1, 128.3 (2C), 128.0, 126.8 (2C), 121.5, 74.3, 63.3, 58.5, 54.8, 28.5, 18.0, 14.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₇H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 304.1549, found: 304.1556.

131 : (S)-3-((R)-2-((R)-hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

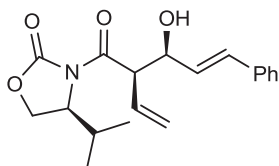
Mol. Wt. : 333.38 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (110 mg, 70%). **R_f** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2965, 1774, 1693, 1512, 1368, 1198 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 6.02 – 5.82 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.80 (m, 2H), 4.23 – 3.96 (m, 1H), 4.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.94 (bs, 1H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 0.86 – 0.70 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 159.2, 153.4, 133.4, 132.5, 127.9, 121.2, 113.6, 73.9, 63.2, 58.4, 55.3, 54.9, 28.4, 17.9, 14.7. **HRMS** (ESI⁻): m/z : Calcd for C₁₈H₂₂NO₅ [M-H]⁻: 332.1498, found: 332.1504.

132 : (S)-3-((R)-2-((R)-(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

Mol. Wt. : 337.80 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (108 mg, 68%). $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2965, 1774, 1695, 1384, 1369, 1199 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.22 (m, 4H), 6.01 – 5.83 (m, 1H), 5.29 – 5.09 (m, 2H), 5.00 – 4.83 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.04 (m, 2H), 3.01 (bs, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 153.8, 139.9, 132.6, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 122.0, 120.4, 75.2, 63.4, 58.5, 54.3, 28.5, 18.0, 14.8. **HRMS** (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NO}_4[\text{M}+\text{Cl}]^-$: 372.0769, found: 372.0770.

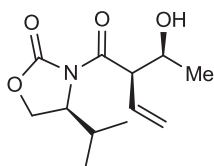
133 : (S)-3-((2R,3S,E)-3-hydroxy-5-phenyl-2-vinylpent-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

Mol. Wt. : 329.39 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (117 mg, 76%). $R_f = 0.34$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2965, 1774, 1693, 1384, 1369, 1300, 1199 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.09 (m, 5H), 6.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.96 – 5.78 (m, 1H), 5.38 – 5.16 (m, 2H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 153.8, 136.5, 133.0, 131.9, 129.2, 128.7,

127.9, 126.7, 120.2, 73.9, 63.4, 58.5, 53.4, 28.5, 18.0, 14.8. **HRMS** (ESI⁻): *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₂NO₄ [M-H]⁻: 328.1549, found: 328.1550.

134 : (S)-3-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

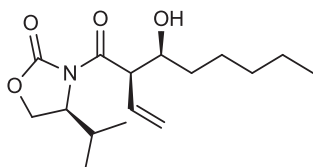


C₁₂H₁₉NO₄

Mol. Wt.: 241.28 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (99 mg, 87%). **R_f** = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3612, 2967, 1772, 1691, 1368, 1199 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.96 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 9.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 2H), 4.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.01 (bs, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 153.6, 131.3, 121.6, 67.6, 63.2, 58.2, 53.1, 28.2, 19.9, 17.9, 14.6. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₂H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 242.1392, found: 242.1381.

135 : (S)-3-((2R,3S)-3-hydroxy-2-vinyloctanoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



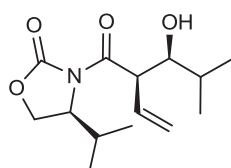
C₁₆H₂₇NO₄

Mol. Wt.: 297.39 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (113 mg, 81%). **R_f** = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2971, 1776, 1699, 1387, 1367, 1198 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.39 – 5.13 (m, 2H), 4.57 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 17.1, 6.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 17.1, 6.7 Hz, 1H), 2.40 –

2.20 (m, 1H), 1.56 – 1.13 (m, 8H), 0.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 154.1, 130.0, 119.2, 71.5, 63.5, 58.5, 40.3, 34.1, 31.8, 28.4, 25.4, 22.6, 18.0, 14.7, 14.1. HRMS (ESI $^{+}$): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 298.2018, found: 298.2008.

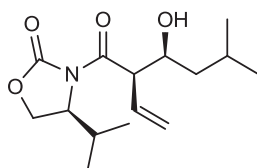
136 : (S)-3-((2R,3S)-3-hydroxy-4-methyl-2-vinylpentanoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



Mol. Wt. : 269.34 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (90 mg, 71%). $R_f = 0.39$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). IR (neat) ν 2960, 1777, 1689, 1370, 1301, 1200 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.94 – 5.79 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 18.4, 9.6$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 154.0, 133.7, 119.7, 77.4, 63.3, 58.4, 51.5, 30.0, 28.4, 20.2, 18.0, 15.0, 14.7. HRMS (ESI $^{+}$): m/z : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 270.1705, found: 270.1693.

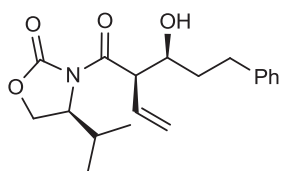
137 : (S)-3-((2R,3S)-3-hydroxy-5-methyl-2-vinylhexanoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



Mol. Wt.: 283.36 g/mol

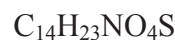
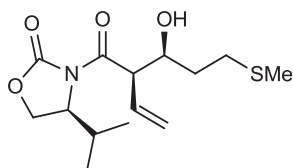
The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (86 mg, 65%). $R_f = 0.60$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2966, 1776, 1693, 1369, 1200 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 – 5.85 (m, 1H), 5.32 – 5.13 (m, 2H), 4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.29 – 4.06 (m, 3H), 3.73 (dd, $J = 17.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 16.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.90 – 0.78 (m, 12H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 154.0, 130.0, 119.0, 69.4, 63.5, 58.4, 52.2, 40.2, 28.5, 28.4, 17.9, 17.8, 14.7, 14.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1862, found: 284.1873.

138 : (S)-3-((2R,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-2-vinylpentanoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



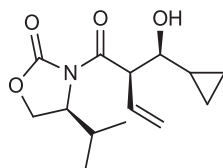
Mol. Wt. : 331.41 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (107 mg, 69%). $R_f = 0.49$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2965, 1776, 1691, 1385, 1370, 1300, 1200 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.10 (m, 5H), 6.01 – 5.88 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 153.5, 141.9, 131.2, 128.6, 128.4, 125.9, 121.7, 70.6, 63.2, 58.3, 52.0, 35.8, 31.9, 28.3, 17.9, 14.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.1862, found: 332.1847.

139 : (S)-3-((2R,3S)-3-hydroxy-5-(methylthio)-2-vinylpentanovl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

Mol. Wt.: 301.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (91 mg, 64%). **R_f** = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2966, 1774, 1691, 1384, 1369, 1200 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (ddd, J = 16.5, 11.3, 8.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 9.2, 3.7 Hz, 6H), 2.99 (bs, 1H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.1, 153.5, 131.2, 121.5, 70.0, 63.2, 58.2, 52.0, 33.3, 30.4, 28.2, 17.9, 15.4, 14.6. **HRMS** (ESI-): m/z : Calcd for C₁₄H₂₂NO₄S [M-H]⁻: 300.1270, found: 300.1270.

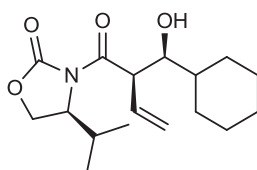
140 : (S)-3-((R)-2-((S)-cyclopropyl(hydroxy)methyl)but-3-enovl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

Mol. Wt.: 267.32 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (84 mg, 67%). **R_f** = 0.56 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 2966, 1774, 1693, 1369, 1199 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.13 – 5.89 (m, 1H), 5.43 – 5.20 (m, 2H), 4.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 – 0.21 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 153.8, 132.1, 119.6, 76.7, 63.3, 58.5, 54.3, 28.5, 18.0, 15.8, 14.7, 3.9, 2.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1549, found: 268.1562.

141 : (S)-3-((R)-2-((S)-cyclohexyl(hydroxy)methyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one

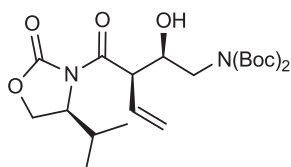


$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

Mol. Wt.: 309.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (97 mg, 67%). R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2926, 1777, 1693, 1385, 1369, 1199 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 – 5.78 (m, 1H), 5.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 8.3, 8.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 1.80 – 1.44 (m, 5H), 1.29 – 1.03 (m, 6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 153.9, 133.7, 119.5, 76.8, 63.2, 58.3, 50.5, 39.8, 30.3, 28.8, 28.3, 26.4, 26.1, 25.3, 17.8, 14.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.2018, found: 310.2012.

142 : (S)-3-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-hydroxyethyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



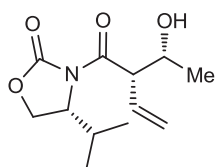
$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$

Mol.Wt.: 456.53 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**S**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a

mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (170 mg, 79%). R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 2977, 1779, 1736, 1691, 1366, 1202, 1121 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.98 (ddd, J = 17.5, 10.1, 8.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 3.32 (bs, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.47 (s, 18H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 153.7, 153.5, 132.1, 120.7, 82.9, 71.1, 63.3, 58.3, 50.4, 49.1, 28.5, 28.0, 17.9, 14.7. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 479.2369, found: 479.2373.

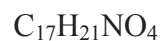
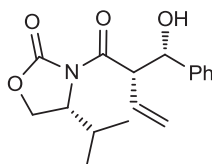
143 : (R)-3-((S)-2-((R)-1-hydroxyethyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



Mol. Wt.: 241.28 g/mol

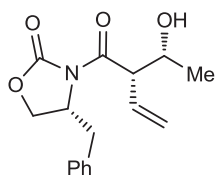
The title compound was prepared from allylsilane (**R**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastéréoisomères. Colorless oil (93 mg, 82%) Spectroscopic properties were identical with those reported for compound **139**.

144 : (R)-3-((S)-2-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)but-3-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one



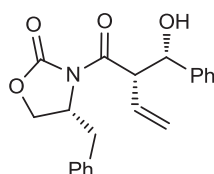
Mol. Wt. : 303.35 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane (**R**)-**121** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers. Colorless oil (108 mg, 76%). Spectroscopic properties were identical with those reported for compound **135**.

145 : (R)-4-benzyl-3-((S)-2-((R)-1-hydroxyethyl)but-3-enoyl)oxazolidin-2-one²¹⁷

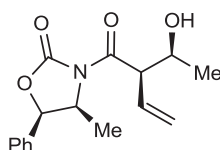
Mol. Wt.: 289.33 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **122** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (107 mg, 79%). **R_f** = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3510, 2977, 1773, 1691, 1384, 1357, 1207, 1106 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.13 (m, 5H), 5.98 (dt, J = 18.5, 9.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 3H), 3.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.73 (dd, J = 13.1, 9.5 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 153.1, 135.0, 131.3, 129.5, 129.0, 127.4, 121.5, 68.0, 66.1, 55.1, 53.5, 37.6, 20.0. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₆H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 290.1392, found: 290.1397.

146 : (R)-4-benzyl-3-((S)-2-((S)-hydroxy(phenyl)methyl)but-3-enoyl)oxazolidin-2-one

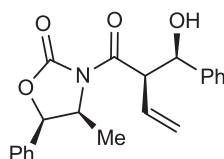
Mol. Wt.: 351.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **122** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (120 mg, 73%). **R_f** = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3315, 2921, 1774, 1691, 1383, 1358, 1205 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.15 (m, 10H), 6.18 – 5.97 (m, 1H), 5.42 – 5.33 (m, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 5.08 – 5.02 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.10 (m, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 152.7, 140.7, 135.0, 132.0, 129.4, 128.8, 128.3, 128.1, 127.3, 126.6, 121.3, 74.4, 65.8, 55.1, 37.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₁H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 352.1549, found: 352.1559.

147 : (4S,5R)-3-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

Mol. Wt.: 289.33 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **123** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (123 mg, 91%). **R_f** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2982, 1774, 1694, 1343, 1223, 1194, 1118 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.99 – 5.83 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.72 (dq, *J* = 5.6, 6.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.03 (bs, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 152.6, 133.2, 131.2, 128.9, 128.7, 125.7, 121.2, 78.9, 68.0, 54.8, 53.5, 20.0, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₆H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 290.1392, found: 290.1396.

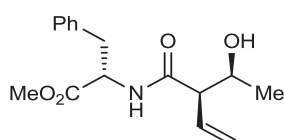
148 : (4S,5R)-3-((R)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)but-3-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one

Mol. Wt.: 351.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **123** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (127 mg, 77%). **Mp** = 121-122 °C. **R_f** = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2960, 1774, 1663, 1343, 1191 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.07 (m, 10H), 6.00 – 5.86 (m, 1H), 5.26 – 4.74 (m, 5H), 4.36 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.11 (bs, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 152.7, 141.3, 133.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.0, 126.7, 125.7, 119.7, 78.9,

74.7, 54.4, 54.5, 14.2. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{21}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$: 352.1549, found: 352.1542.

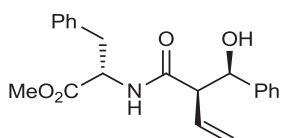
150 : (S)-methyl 2-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate



Mol. Wt.: 291.34 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (105 mg, 77%). **Mp** = 82-83 °C. **R_f** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3301, 2966, 1735, 1633, 1543, 1208 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 6.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.84 (ddd, J = 17.2, 10.2, 9.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 1H), 4.06 (qd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.17 (bs, 1H), 3.04 (ddd, J = 32.8, 13.9, 6.0 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 172.0, 135.8, 132.0, 129.2, 128.7, 127.3, 121.2, 67.5, 57.5, 53.1, 52.5, 37.8, 19.9. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{16}H_{22}NO_4$ $[M+H]^+$: 292.1549, found: 292.1546.

151 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-hydroxy(phenyl)methyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate

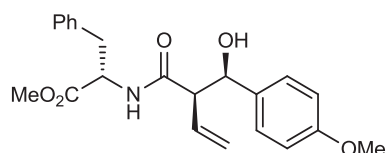


Mol. Wt.: 353.41 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (121 mg, 73%). **R_f** = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3316, 2952, 1738, 1650, 1519, 1202 cm^{-1} . **¹H**

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.10 (m, 10H), 6.41 – 6.32 (m, 1H), 5.90 – 5.63 (m, 1H), 5.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.70 (m, 1H), 3.69 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.7, 141.4, 135.6, 131.9, 129.2, 128.5, 128.1, 127.6, 127.1, 126.4, 120.8, 73.5, 59.0, 53.0, 52.3, 37.7. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₁H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 354.1705, found: 354.1711.

152 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate

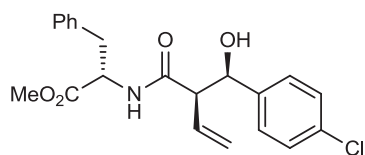


C₂₂H₂₅NO₅

Mol. Wt.: 383.44 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (127 mg, 71%). **R_f** = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3304, 2953, 1739, 1650, 1512, 1245 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.20 (m, 5H), 7.08 – 6.80 (m, 4H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.02 – 5.72 (m, 1H), 5.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 172.0, 159.0, 135.7, 133.5, 132.3, 129.2, 128.5, 127.6, 127.1, 120.7, 113.6, 73.3, 59.2, 55.2, 53.1, 52.3, 37.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₂H₂₆NO₅ [M+H]⁺: 384.1811, found: 384.1797.

153 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate

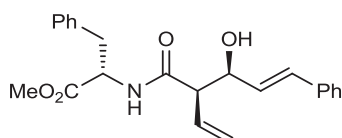


C₂₁H₂₂ClNO₄

Mol. Wt.: 387.86 g/mol

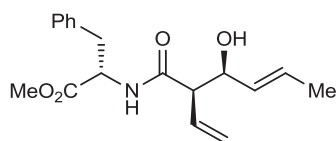
The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (135 mg, 74%). **Mp** = 126–127 °C. **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3302, 1738, 1633, 1533 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.06 (m, 7H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 6.43 – 6.35 (m, 1H), 5.86 – 5.51 (m, 1H), 5.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.85 – 4.70 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.06 – 2.89 (m, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 171.8, 140.0, 135.5, 131.5, 129.1, 128.5, 128.2, 127.8, 127.2, 121.1, 119.9, 72.8, 58.6, 53.1, 52.4, 37.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1316, found: 388.1331.

154 : (S)-methyl 2-((2R,3S,E)-3-hydroxy-5-phenyl-2-vinylpent-4-enamido)-3-phenylpropanoate



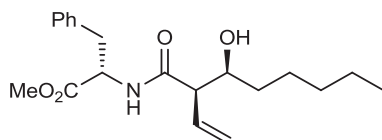
$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$
Mol. Wt.: 379.45 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White waxy solid (123 mg, 69%). **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3298, 2952, 1740, 1650, 1528, 1203 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.12 (m, 6H), 7.02 – 6.96 (m, 5H), 6.53 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.16 – 6.02 (m, 1H), 5.94 – 5.67 (m, 1H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.47 – 4.42 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 171.8, 135.8, 133.4, 131.6, 130.8, 129.4, 129.2, 128.4, 127.6, 127.0, 126.5, 120.7, 119.6, 73.2, 56.9, 53.0, 52.2, 37.7. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.1862, found: 380.1857.

155 : (S)-methyl 2-((2R,3S,E)-3-hydroxy-2-vinylhex-4-enamido)-3-phenylpropanoate

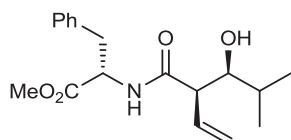
Mol. Wt.: 317.38 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless waxy solid (106 mg, 71%). **R_f** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3293, 2949, 1742, 1635, 1544, 1436, 1205 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.04 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.96 – 5.81 (m, 1H), 5.71 (dq, *J* = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 5.47 – 5.37 (m, 1H), 5.32 – 5.15 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.9, 135.8, 132.2, 130.2, 129.2, 128.7, 128.6, 127.2, 120.7, 72.9, 56.6, 53.1, 52.4, 37.7, 17.8. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₈H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 318.1719, found: 318.1717.

156 : (S)-methyl 2-((2R,3S)-3-hydroxy-2-vinyloctanamido)-3-phenylpropanoate

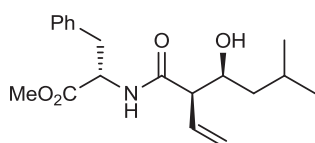
Mol. Wt.: 347.45 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (124 mg, 76%). **Mp** = 114-115 °C. **R_f** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3308, 2932, 1731, 1632, 1544 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 6.96 (m, 5H), 6.48 – 6.37 (m, 1H), 5.95 – 5.68 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23 (bs, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.35 – 1.17 (m, *J* = 38.7 Hz, 8H), 0.83 – 0.77 (m, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 172.0, 135.8, 132.1, 129.2, 128.6, 127.2, 120.6, 71.3, 56.2, 53.1, 52.4, 37.7, 33.9, 31.7, 25.4, 22.6, 14.0. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₀H₃₀NO₄ [M+H]⁺: 348.2175, found: 348.2178.

157 : (S)-methyl 2-((2R,3S)-3-hydroxy-4-methyl-2-vinylpentanamido)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt.: 319.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (110 mg, 74%). **R_f** = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3296, 2956, 1741, 1651, 1529, 1206 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 6.98 (m, 5H), 6.52 – 6.38 (m, 1H), 5.97 – 5.69 (m, 1H), 5.26 – 5.04 (m, 2H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.63 – 1.47 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 172.0, 135.8, 132.1, 129.2, 128.5, 127.1, 120.4, 76.4, 54.1, 53.1, 52.3, 37.8, 30.7, 18.8, 18.7. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₈H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 320.1862, found: 320.1859.

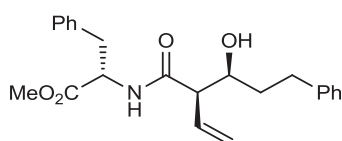
158 : (S)-methyl 2-((2R,3S)-3-hydroxy-5-methyl-2-vinylhexanamido)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt.: 333.42 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (119 mg, 76%). **Mp** = 92-93 °C. **R_f** = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3329, 2949, 1730, 1633, 1537, 1280, 1178 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 6.98 (m, 5H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 5.95 – 5.77 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 1H), 1.04 –

0.93 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.9, 135.8, 132.1, 129.2, 128.6, 127.2, 120.7, 69.3, 56.6, 53.1, 52.4, 42.9, 37.7, 24.3, 23.3, 21.9. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.2018, found: 334.2015.

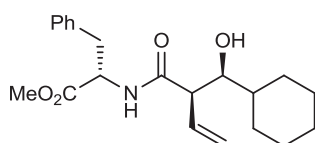
159 : (S)-methyl 2-((2R,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-2-vinylpentanamido)-3-phenylpropanoate



$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$
Mol. Wt.: 381.46 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (145 mg, 81%). **Mp** = 118-119 °C. **R_f** = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3315, 3028, 1729, 1633, 1540, 1281 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.12 (m, 10H), 6.56 – 6.49 (m, 1H), 6.07 – 5.74 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.22 – 3.02 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.86 – 2.61 (m, 2H), 1.87 – 1.64 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 171.9, 141.9, 135.7, 131.9, 129.1, 128.6, 128.4, 128.4, 127.2, 125.8, 120.9, 70.6, 56.4, 53.1, 52.4, 37.6, 35.8, 32.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.2018, found: 381.2012.

160 : (S)-methyl 2-((R)-2-((S)-cyclohexyl(hydroxy)methyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate

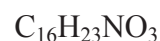
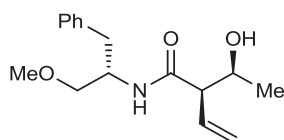


$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$
Mol. Wt.: 359.46 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White waxy solid (115 mg, 68%). **R_f**

= 0.45 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3318, 2923, 1731, 1633, 1535, 1439, 1202 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.97 – 5.68 (m, 1H), 5.25 – 5.06 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.13 – 2.87 (m, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.72 – 1.47 (m, 4H), 1.33 – 1.22 (m, 1H), 1.17 – 1.03 (m, 4H), 0.90 – 0.78 (m, 1H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 172.0, 135.8, 132.0, 129.2, 128.6, 127.2, 120.7, 76.6, 53.6, 53.1, 52.4, 40.0, 37.8, 30.1, 29.2, 28.6, 26.4, 25.9. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.2175, found: 360.2166.

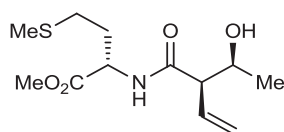
164 : (R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)-N-((S)-1-methoxy-3-phenylpropan-2-yl)but-3-enamide



Mol. Wt.: 277.36 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **163** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White Solid (96 mg, 74%). **Mp** = 82-83 °C. **R_f** = 0.22 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3287, 2926, 1631, 1540, 1111, 1087 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.11 (m, 5H), 6.01 – 5.74 (m, 2H), 5.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.83 – 2.68 (m, 3H), 1.03 (d, J = 5.7 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 137.9, 132.7, 129.3, 128.5, 126.5, 120.5, 72.3, 67.5, 59.0, 57.5, 50.1, 37.3, 19.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1756, found: 278.1749.

165 : (S)-methyl 2-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-4-(methylthio)butanoate

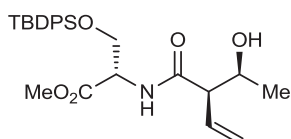


Mol. Wt.: 275.36 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **112** following procedure **L** in acetone and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained

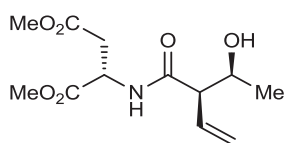
as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (117 mg, 91%). R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3295, 2915, 1752, 1720, 1634, 1543, 1163 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.96 (ddd, J = 17.1, 10.2, 9.3 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (bs, 1H), 2.89 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 172.2, 132.1, 120.6, 67.5, 57.3, 52.4, 51.3, 31.1, 29.9, 19.9, 15.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.1264, found: 276.1261.

166 : (S)-methyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)propanoate



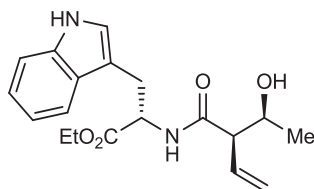
Mol. Wt.: 469.65 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **111** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Pale yellow waxy solid (183 mg, 83%). R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2956, 1746, 1656, 1513, 1112, 731, 700 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.57 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 6H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (ddd, J = 17.9, 10.2, 9.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (qd, J = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 170.7, 135.3, 135.3, 132.6, 132.4, 132.1, 129.9, 127.7, 127.7, 120.9, 67.3, 63.9, 57.4, 54.0, 52.3, 26.5, 20.0, 19.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.2363, found: 470.2369.

167 : (S)-dimethyl 2-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)succinate

Mol. Wt.: 273.28 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **113** following procedure **L** in acetone and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Yellow waxy solid (120 mg, 94%). *R_f* = 0.24 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3301, 2960, 1730, 1657, 1633, 1529, 1437, 1204 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.97 (ddd, *J* = 17.4, 10.2, 9.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.18 (qd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (bs, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 171.4, 171.0, 132.0, 121.0, 67.5, 57.3, 52.9, 52.1, 48.4, 35.8, 19.8. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₂H₂₀NO₆ [M+H]⁺: 274.1291, found: 274.1292.

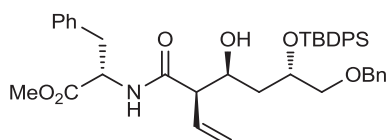
168 : (S)-ethyl 2-((R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate

Mol. Wt.: 344.40 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **114** following procedure **L** in acetone and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (92 mg, 57%). *R_f* = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3304, 2928, 1728, 1650, 1515, 1201, 907, 731 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 9.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.89 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 3H), 3.33 – 3.30 (m, 3H), 2.79 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 171.9, 136.2, 131.8, 127.7, 122.9, 122.2, 121.2, 119.6, 118.5,

111.5, 109.7, 67.6, 61.7, 57.3, 53.2, 27.4, 19.9, 14.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₉H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺: 345.1814, found: 345.1826.

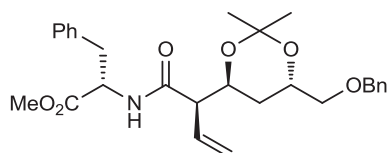
170B : (S)-methyl 2-((2R,3S,5S)-6-(benzyloxy)-5-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-vinylhexanamido)-3-phenylpropanoate



C₄₁H₄₉NO₆Si
Mol. Wt.: 679.92 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow oil (258 mg, 81%). **R_f** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3301, 2957, 1738, 1650, 1530, 1434, 1173 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 6.99 (m, 20H), 6.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 17.2, 9.9 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 3H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 – 3.23 (m, 3H), 3.11 – 2.91 (m, 3H), 2.70 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 171.9, 137.9, 136.0, 135.9, 135.8, 134.0, 133.2, 132.1, 129.8, 129.6, 129.3, 128.5, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 120.5, 73.7, 73.0, 70.4, 68.3, 60.4, 56.9, 53.2, 52.3, 38.6, 37.8, 27.0, 19.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₄₁H₅₀NO₆Si [M+H]⁺: 680.3407, found: 680.3412.

171B : (S)-methyl 2-((R)-2-((4S,6S)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate

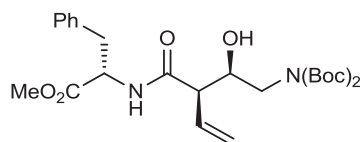


C₂₈H₃₅NO₆
Mol. Wt.: 481.58 g/mol

This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow oil (144 mg, 79%, 2 steps from **182**). **R_f** = 0.49 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2954, 1740, 1650, 1635, 1534, 1205 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 6.98

(m, 10H), 6.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.89 – 5.75 (m, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 4.15 – 3.79 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 3.11 – 2.90 (m, 2H), 2.83 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 1.60 – 1.37 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.2, 138.3, 136.0, 132.2, 129.4, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.2, 120.6, 100.8, 73.4, 72.5, 66.4, 56.0, 52.9, 52.3, 37.9, 31.4, 31.0, 24.6. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482.2543, found: 482.2532.

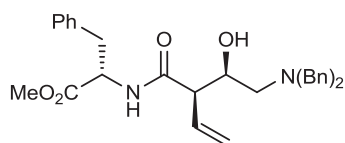
175 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate



$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$
Mol. Wt. : 506.59 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White waxy solid (176 mg, 74%). $R_f = 0.31$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). IR (neat) ν 3335, 2980, 1740, 1679, 1529, 1435, 1366, 1220, 1112, 854, 743, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.04 – 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.87 (ddd, $J = 17.1, 9.9, 9.3$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.10 – 2.87 (m, 3H), 1.41 (s, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 171.2, 153.1, 135.7, 131.4, 129.0, 128.2, 126.8, 120.5, 82.5, 70.7, 54.7, 53.0, 52.0, 49.6, 37.4, 27.7. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 507.2706, found: 507.2699.

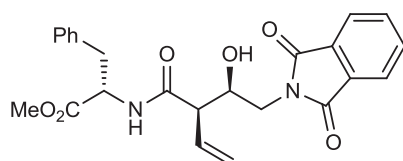
176 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(dibenzylamino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanoate



$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$
Mol. Wt.: 486.60 g/mol

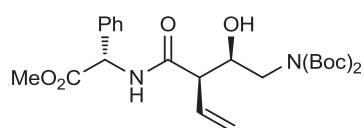
The title compound was prepared from allylsilane **107** and aldehyde **173** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Yellow oil (114 mg, 50%). R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3033, 1741, 1652, 1202 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.07 (m, 15H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.96– 5.76 (m, 1H), 5.28 – 5.01 (m, 2H), 4.95 – 4.81 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.80 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.22 – 2.97 (m, 7H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.8, 138.5, 136.1, 132.1, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 127.8, 127.3, 120.1, 67.7, 58.4, 54.5, 53.2, 52.3, 44.7, 37.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.2597, found: 487.2612.

177 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1-hydroxyethyl)-but-3-enamido)-3-phenylpropanoate



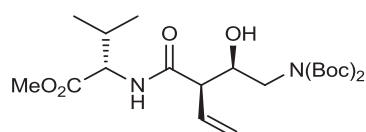
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$
Mol. Wt.: 436.46 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **107** and aldehyde **174** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White Solid (133 mg, 65%). Mp = 142–143 $^{\circ}\text{C}$. R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3284, 1749, 1700, 1655, 1396 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.58 (m, 5H), 7.21 – 6.98 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.02 – 5.88 (m, 1H), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.12 – 2.93 (m, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 171.5, 168.3, 135.7, 133.9, 131.7, 131.0, 128.9, 128.3, 126.9, 123.1, 121.3, 69.1, 54.2, 53.1, 52.2, 41.5, 37.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.1713, found: 437.1700.

178 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-2-phenylacetate

Mol. Wt. : 492.56 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **108** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White waxy solid (106 mg, 46%). $R_f = 0.31$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3316, 2989, 1738, 1679, 1522, 1430, 1376, 1221, 1169, 1114, 1046, 854, 731, 698 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.12 (ddd, $J = 17.4, 9.6, 9.3$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 1.56 (s, 18H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.5, 152.6, 135.8, 131.5, 128.2, 127.7, 126.7, 119.7, 81.8, 70.3, 55.9, 53.9, 51.9, 49.0, 27.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₂₅H₃₇N₂O₈ [M+H]⁺: 493.2550, found: 493.2560.

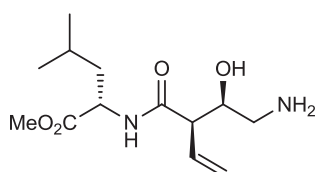
179 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-methylbutanoate

Mol. Wt. : 458.55 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **109** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow waxy solid (140 mg, 65%). $R_f = 0.39$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3326, 2970, 1740, 1680, 1657, 1531, 1435, 1367, 1220, 1114, 1002, 855, 761 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.01 – 5.80 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.38 (s, 18H), 0.83 (d,

$J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 171.7, 153.4, 131.6, 120.6, 82.9, 70.9, 56.9, 55.0, 51.9, 49.9, 31.0, 27.9, 18.9, 17.7. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2706, found: 459.2714.

180 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-4-methylpentanoate

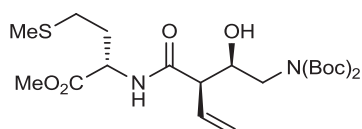


$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$

Mol. Wt. : 472.57 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **110** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow waxy solid (175 mg, 79%). $R_f = 0.56$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). IR (neat) ν 3326, 2970, 1740, 1690, 1655, 1533, 1436, 1367, 1223, 1113, 1045, 997, 930, 855 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.89 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.97 (dd, $J = 21.3, 6.4$ Hz, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 3H), 1.39 (s, 18H), 0.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 171.6, 152.9, 131.6, 119.9, 82.2, 70.6, 54.3, 51.7, 50.3, 49.3, 40.6, 27.5, 24.4, 22.4, 21.4. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 495.2682, found: 495.2693.

181 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-4-(methylthio)butanoate



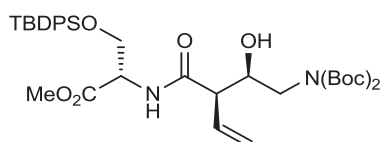
$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$

Mol. Wt. : 490.61 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **112** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was

obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow waxy solid (177 mg, 77%). $R_f = 0.28$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3326, 2979, 2931, 1734, 1680, 1657, 1532, 1435, 1392, 1367, 1222, 1112, 854 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.97 – 5.78 (m, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.36 (s, 18H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 171.6, 153.3, 131.5, 120.5, 82.7, 70.9, 54.8, 52.2, 51.3, 49.6, 31.2, 29.7, 27.8, 15.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2427, found: 491.2412.

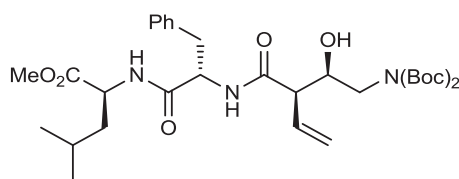
182 : (S)-methyl 2-((R)-2-((R)-2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propanoate



Mol. Wt. : 684.89 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **111** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow oil (248 mg, 77%). $R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 3425, 2940, 1744, 1678, 1511, 1367, 1109, 823, 701 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.53 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 6H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.09 (ddd, $J = 16.8, 9.9, 7.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.67 – 4.64 (m, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.02 (s, 9H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 170.7, 153.3, 135.4, 135.4, 132.6, 132.6, 131.4, 129.9, 127.7, 127.7, 121.2, 82.8, 70.8, 64.0, 55.1, 54.1, 52.3, 49.9, 27.9, 26.6, 19.1. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 685.3520, found: 685.3499.

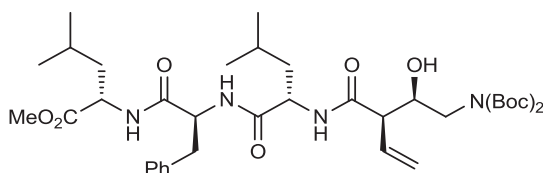
183 : (S)-methyl 2-((S)-2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



Mol. Wt.: 619.75 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **118** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (256 mg, 88%). **Mp** = 67-69 °C. **R_f** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 7:3). **IR** (neat) ν 2949, 1742, 1637, 1536, 1365, 1116, 698 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.17 (m, 5H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 – 5.81 (m, 1H), 5.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.00 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.6, 2.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.55 – 1.37 (m, 3H), 1.48 (s, 18H), 0.90 – 0.85 (m, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 171.9, 170.7, 153.4, 136.3, 133.3, 129.3, 128.4, 126.8, 119.1, 82.8, 71.8, 56.1, 53.8, 52.1, 50.8, 50.1, 40.9, 37.2, 27.9, 24.5, 22.6, 21.6. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 620.3547, found: 620.3532.

184 : (S)-methyl 2-((S)-2-((S)-2-((R)-2-((R)-2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino-1-hydroxyethyl)but-3-enamido)-4-methylpentanamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoate



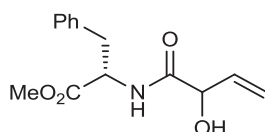
Mol. Wt.: 732.90 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **119** and aldehyde **172** following procedure **L** and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. White solid (137 mg,

40%). **Mp** = 160-162 °C. **R_f** = 0.27 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3284, 2959, 1804, 1736, 1680, 1642, 1532, 116 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8.31 – 8.19 (m, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.81 – 5.65 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 6H), 1.36 (s, 18H), 0.87 – 0.73 (m, 12H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 171.7, 171.0, 167.3, 151.0, 148.9, 137.5, 132.4, 129.2 (2C), 128.0 (2C), 126.2, 119.4, 82.5 (2C), 71.9, 53.3, 51.8, 51.3, 50.9, 50.2, 45.6, 39.7, 37.5, 37.4, 28.2 (3C), 27.6 (3C), 24.3, 24.1, 23.0, 22.8, 21.5, 21.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₃₉H₆₁N₄O₁₀ [M+H]⁺: 733.4388, found: 733.4382.

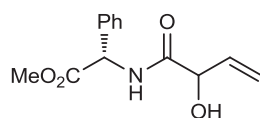
III.7. α -hydroxyamides

186 : (2*S*)-methyl 2-(2-hydroxybut-3-enamido)-3-phenylpropanoate



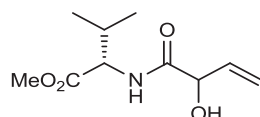
Mol. Wt. : 263.29 g/mol

The title compound was prepared in 4.7 mmol scale from allylsilane **107** following procedure **M** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown oil (943 mg, 87%). **R_f** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3390, 2954, 1739, 1656 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.06 – 7.002 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.5H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.3, 0.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 – 3.01 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 171.5, 135.7, 135.6, 129.4, 128.7, 127.4, 118.5, 73.2, 53.2, 52.6, 38.0. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₄H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 264.1236, found: 264.1226.

187 : (2*S*)-methyl 2-(2-hydroxybut-3-enamido)-2-phenylacetate

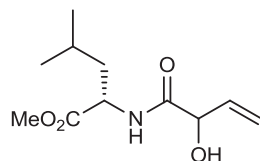
Mol. Wt. : 249.26 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **108** following procedure **M** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (353 mg, 71%). R_f = 0.51 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 8:2). **IR** (neat) ν 3390, 2954, 1740, 1657, 1515, 1213 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, J = 7.0 Hz, 5H), 6.04 – 5.89 (m, 1H), 5.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.48 – 5.39 (m, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.7, 135.6, 135.2, 128.7, 128.3, 126.9, 116.4, 72.4, 55.8, 52.5. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1079, found: 250.1081.

188 : (2*S*)-methyl 2-(2-hydroxybut-3-enamido)-3-methylbutanoate

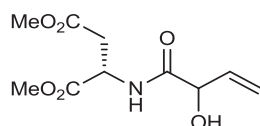
Mol. Wt. : 215.25 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **109** following procedure **M** and purified by column chromatography (Cyclohexane/ EtOAc , 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow oil (318 mg, 74%). R_f = 0.35 (Cyclohexane/ EtOAc , 5:5). **IR** (neat) ν 3394, 2965, 1638, 1659, 1521, 1268, 1207 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.91 (ddt, J = 21.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.19 – 5.13 (m, 1H), 4.56 – 4.52 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 172.1, 135.8, 116.4, 72.7, 56.6, 52.1, 31.1, 18.7, 17.5. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1236, found: 216.1232.

189 : (2S)-methyl 2-(2-hydroxybut-3-enamido)-4-methylpentanoate

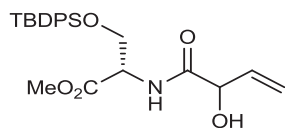
Mol. Wt. : 229.27 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **110** following procedure **M** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Light yellow oil (370 mg, 81%). **R_f** = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). **IR** (neat) ν 3346, 2957, 1741, 1657, 1524, 1205, 1151 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.94 – 6.80 (m, 1H), 6.04 – 5.90 (m, 1H), 5.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.69 – 1.49 (m, 3H), 0.91 (s (broad), 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 172.5, 135.5, 116.1, 72.4, 52.1, 50.1, 40.8, 24.5, 22.5, 21.4. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₁H₂₀NO₄ [M+H]⁺: 230.1392, found: 230.1391.

190 : (2S)-dimethyl 2-(2-hydroxybut-3-enamido)succinate

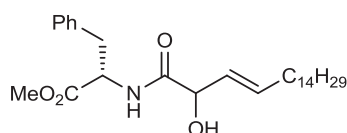
Mol. Wt. : 245.23 g/mol

The title compound was prepared from allylsilane **113** following procedure **M** and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (299 mg, 61%). **R_f** = 0.26 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3374, 2954, 1733, 1658, 1519, 1438, 1209 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (m, 1H), 6.03 – 5.90 (m, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 4.83 (dt, J = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 171.1, 170.9, 135.5, 116.5, 72.5, 52.6, 51.9, 48.0, 35.8. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₁₀H₁₆NO₆ [M+H]⁺: 246.0978, found: 246.0968.

191 : (2S)-methyl 3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-(2-hydroxybut-3-enamido)propanoate

Mol. Wt.: 441.59 g/mol

The title compound was prepared in a 8 mmol scale from allylsilane **111** following procedure **M** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (2.61 g, 74%). *R_f* = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). **IR** (neat) ν 2954, 2858, 1748, 1659, 1522, 1428, 1105, 822, 701 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 6H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 17.2, 4.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 170.6, 135.7, 135.5, 132.7, 130.0, 127.9, 118.3, 73.2, 64.2, 54.0, 52.6, 26.7, 19.3. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₄H₃₂NO₅Si [M+H]⁺: 442.2050, found: 442.2049

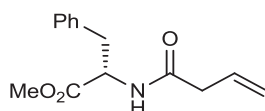
192 : (2S)-methyl 2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)-3-phenylpropanoate

Mol. Wt. : 459.66 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **186** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown oil (126 mg, 48%). *R_f* = 0.71 (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). **IR** (neat) ν 3385, 2913, 1731, 1652, 1523, 702 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.5H), 6.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.5H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 5.42 – 5.32 (m, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (bs, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 24H), 0.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 171.6, 136.6, 135.6, 129.3, 128.6, 127.2, 127.2, 72.8, 53.1, 52.4, 37.9, 31.9,

29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 28.9, 22.7, 14.1. **HRMS** (ESI+): m/z : Calcd for $C_{28}H_{46}NO_4$ $[M+H]^+$: 460.3427, found: 460.3423.

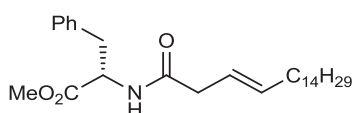
196 : (S)-methyl 2-(but-3-enamido)-3-phenylpropanoate²⁸⁴



Mol. Wt. : 247.29 g/mol

The title compound was prepared from *L*-phenylalanine methyl ester hydrochloride following procedure **B** with vinyl acetic acid as carboxylic acid and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light yellow oil (1.11 g, 98%). R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). $[\alpha]_D^{25}$ = + 95.0° (c 1.0, $CHCl_3$). **IR** (neat) ν 3281, 1740, 1650, 1538, 1435, 1200 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 17.3, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.23 – 5.15 (m, 2H), 4.88 (dt, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9, 170.2, 135.7, 130.8, 129.1, 128.3, 126.9, 119.3, 53.0, 52.1, 40.9, 37.5.

197 : (S,E)-methyl 2-(octadec-3-enamido)-3-phenylpropanoate

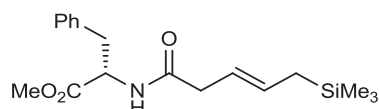


Mol. Wt. : 443.66 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from alkene **196** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). Brown waxy solid (98 mg, 39%). R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1) $[\alpha]_D^{25}$ = + 7.9° (c 1.0, $CHCl_3$). **IR** (neat) ν 3309, 2917, 1738, 1644, 1543 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 6.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.64 – 5.54 (m, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 24H), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 171.0, 137.0, 135.8, 129.3, 128.6, 127.2, 122.0, 53.0, 52.3, 40.4, 37.8, 32.6, 32.0,

29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 22.8, 14.2. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₈H₄₆NO₃ [M+H]⁺: 444.3478, found: 444.3476.

198 : (S,E)-methyl 3-phenyl-2-(5-(trimethylsilyl)pent-3-enamido)propanoate

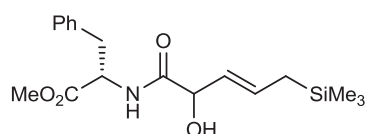


C₁₈H₂₇NO₃Si

Mol. Wt. : 333.50 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from alkene **196** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). Light brown oil (88 mg, 47%). **R_f** = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). [α]_D²⁵ = + 57.8° (c 1.0, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2952, 1745, 1649, 1532, 1498, 1246, 842 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 – 5.54 (m, 1H), 5.46 – 5.16 (m, 1H), 4.94 – 4.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.3, 135.9, 133.3, 129.3, 128.6, 127.2, 120.2, 53.1, 52.3, 40.6, 37.9, 23.2, -1.9. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₁₈H₂₈NO₃Si [M+H]⁺: 334.1838, found: 334.1831.

199 : (2S)-methyl 2-((E)-2-hydroxy-5-(trimethylsilyl)pent-3-enamido)-3-phenylpropanoate



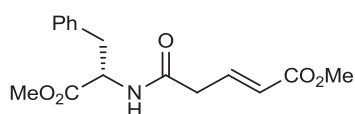
C₁₈H₂₇NO₄Si

Mol. Wt. : 349.50 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **186** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (107 mg, 54%). **R_f** = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). **IR** (neat) ν 3390, 2949, 1742, 1652, 1518, 1247 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.90 – 5.73 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (bs, 1H), 3.20 –

3.06 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 171.6, 135.6, 133.9, 129.3, 128.6, 127.2, 125.5, 73.2, 53.2, 52.4, 38.0, 23.2, -1.9. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1788, found: 350.1771.

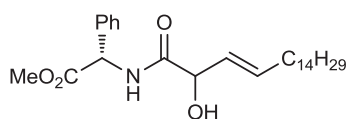
200 : (S,E)-methyl 5-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-5-oxopent-2-enoate



Mol. Wt. : 305.33 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from alkene **196** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). Brown waxy solid (71 mg, 41%). $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc 6:4). $[\alpha]_D^{25} = +32.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3954, 1724, 1650, 1534, 1435, 1273, 1203, 1168 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 – 7.12 (m, 3H), 7.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.95 – 6.75 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.66 (s (broad), 6H), 3.14 – 2.94 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 168.4, 166.2, 140.6, 135.7, 129.3, 128.7, 127.3, 124.7, 53.2, 52.5, 51.7, 39.4, 37.7. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1341, found: 306.1344.

201 : (2S)-methyl 2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)-2-phenylacetate

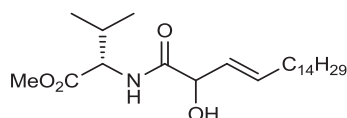


Mol. Wt.: 445.63 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **187** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (109 mg, 43%). $R_f = 0.44$ (Cyclohexane/EtOAc, 6:4). IR (neat) ν 3245, 2915, 1744, 1658, 1523, 1211 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.33 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 11.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.08 (dt, $J = 7.1, 6.4$ Hz, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 22H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 171.1,

136.1, 136.0, 129.0, 128.6, 127.2, 127.1, 72.8, 56.2, 52.8, 32.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 28.9, 22.7, 14.1. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₇H₄₄NO₄ [M+H]⁺: 446.3270, found: 446.3289.

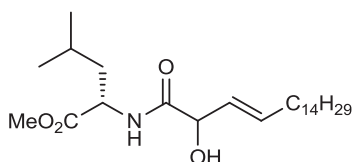
202 : (2S)-methyl 2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)-3-methylbutanoate



Mol. Wt. : 411.62 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **188** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (103 mg, 44%). *R_f* = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3379, 2916, 1738, 1664, 1524, 1202 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.57 – 5.48 (m, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.05 (dt, *J* = 7.0, 6.6 Hz, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 24H), 0.92 – 0.83 (m, 9H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 172.3, 135.9, 127.5, 73.0, 57.0, 52.3, 32.3, 32.0, 31.4, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.0, 22.8, 19.0, 17.8, 14.2. **HRMS** (ESI⁺): *m/z*: Calcd for C₂₄H₄₆NO₄ [M+H]⁺: 412.3427, found: 412.3432.

203 : (2S)-methyl 2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)-4-methylpentanoate

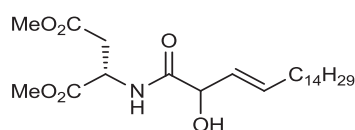


Mol. Wt. : 425.64 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **189** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (104 mg, 43%). *R_f* = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc, 8:2). **IR** (neat) ν 3376, 2919, 1744, 1655, 1528, 1204 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.93 –

5.81 (m, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.06 (dt, $J = 13.2, 6.1$ Hz, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 3H), 1.38 – 1.22 (m, 24H), 0.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 0.86 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 172.8, 135.2, 127.3, 72.8, 52.3, 50.5, 41.4, 32.3, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 24.9, 22.8, 21.9, 14.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.3583, found: 426.3580.

204 : (2S)-dimethyl 2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)succinate

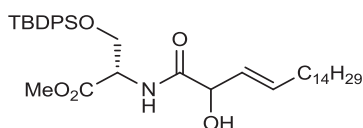


$\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_6$

Mol. Wt.: 441.60 g/mol

The title compound was prepared in a 0.57 mmol scale from α -hydroxyamide **190** following procedure **J** and purified by column chromatography (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Brown waxy solid (113 mg, 45%). $R_f = 0.45$ (Cyclohexane/EtOAc, 5:5). IR (neat) ν 3340, 2923, 1734, 1658, 1516, 1438, 1211 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.98 – 5.83 (m, 1H), 5.63 – 5.46 (m, 1H), 4.88 – 4.80 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 22H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 171.3, 170.9, 135.8, 127.1, 72.8, 52.9, 52.1, 48.4, 36.0, 32.3, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 22.7, 14.1. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.3169, found: 442.3152.

205 : (2S)-methyl 3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-((E)-2-hydroxyoctadec-3-enamido)propanoate



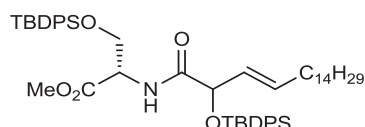
$\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{NO}_5\text{Si}$

Mol. Wt.: 637.96 g/mol

The title compound was prepared in a 6 mmol scale from α -hydroxyamide **191** following procedure **J** and purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). This compound was obtained as a mixture of diastereoisomers, only the major is described. Colorless oil (1.80 g, 47%). R_f = 0.73 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 9:1). **IR** (neat) ν 2924, 2954, 1751, 1659, 1520, 1112, 823, 701 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.58 (m, 4H), 7.43 – 7.36 (m, 6H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 15.4, 7.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 13.2, 10.1, 2.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (bs, 1H), 2.05 (dt, J = 8.7, 6.8 Hz, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 24H), 1.03 (s, 9H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 170.5, 137.0, 135.5, 135.5, 132.7, 132.6, 130.0, 127.9, 127.8, 127.1, 73.0, 64.2, 54.2, 52.5, 32.3, 32.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 26.7, 22.7, 19.3, 14.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 638.4241, found: 638.4236.

III.8. Symbioramide

208 : (2*S*)-methyl 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-((*E*)-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)octadec-3-enamido)propanoate



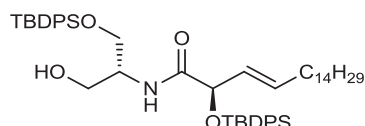
Mol. Wt.: 876.36 g/mol

Allylic alcohol **205** (1.27 g, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry CH_2Cl_2 with imidazole (408 mg, 6.0 mmol, 3.0 equiv.). *Tert*-butyldiphenylchlorosilane (0.62 mL, 2.4 mmol, 1.1 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature until completion. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 9:1) to give pure **208** as a mixture of diastereoisomers. Only the major is described. Colorless oil (1.69 g, 97%). R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). **IR** (neat) ν 2925, 2854, 1750, 1687, 1502, 1105, 822, 700 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 8H), 7.49 – 7.32 (m, 12H), 5.49 – 5.46 (m, 2H), 4.72 (dt, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 53.3, 10.3, 3.0 Hz, 2H),

3.76 (s, 3H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.36 – 1.19 (m, 24H), 1.16 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 170.7, 136.0, 135.9, 135.8, 135.7, 135.5, 133.1, 133.0, 132.6, 132.6, 130.1, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 126.9, 75.9, 64.4, 54.1, 52.3, 32.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.2, 28.6, 27.1, 26.9, 22.8, 19.3, 19.3, 14.2. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{78}\text{NO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 876.5419, found: 876.5439.

Ester **208** (1.31 g, 1.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in a 1:1 mixture of THF and MeOH. NaBH_4 (0.57 g, 15 mmol, 10.0 equiv.) was added at 0 °C. After 30 min the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1h30. After completion, pH of the solution was adjusted to 4 with NH_4Cl solution and HCl 1N, extracted with EtOAc (3 x 30 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 9:1) and the two diastereoisomers were separated.

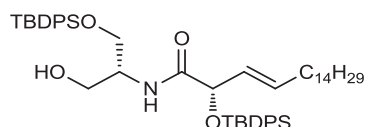
211 : (R,E)-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-N-((R)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl)octadec-3-enamide



Mol. Wt.: 848.35 g/mol

Colorless oil (458 mg, 36%). $R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). $[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). IR (neat) ν 3410, 2923, 1658, 1519, 1428, 1112, 699 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.53 (m, 8H), 7.37 – 7.23 (m, 13H), 5.56 – 5.47 (m, 1H), 5.37 (dd, $J = 15.4$, 6.2 Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 14.3$, 4.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.2$, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (bs, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.26 – 1.12 (m, 24H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 136.0, 135.9, 135.7, 135.6, 134.7, 132.9, 132.7, 132.7, 130.3, 130.1, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 75.7, 64.3, 63.8, 52.0, 32.3, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 28.9, 27.1, 27.0, 22.8, 19.4, 19.3, 14.3. HRMS (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{78}\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 848.5469, found: 848.5475.

212 : (S,E)-2-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-N-((R)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl)octadec-3-enamide



Mol. Wt.: 848.35 g/mol

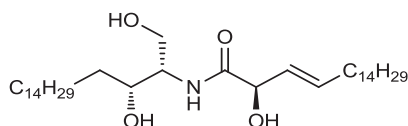
Colorless oil (407 mg, 32%). $R_f = 0.43$ (Cyclohexane/EtOAc, 9:1). $[\alpha]_D^{25} = -12.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3420, 2925, 1661, 1517, 1427, 1112, 699 cm^{-1} . **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 – 7.58 (m, 8H), 7.48 – 7.24 (m, 13H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 5.44 (dd, $J = 15.4$, 6.3 Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.0$, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.0$, 3.5 Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 2.19 (bs, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 24H), 1.10 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 136.0, 135.7, 135.7, 135.0, 134.9, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 130.2, 130.2, 130.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 75.8, 63.3, 63.1, 52.4, 32.2, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.9, 27.1, 27.1, 22.8, 19.4, 19.3, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{78}\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 848.5469, found: 848.5483.

In a solution of DMSO (0.25 mL, 3.5 mmol, 4.3 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly added oxalyl chloride (0.15 mL, 1.7 mmol, 2.1 equiv.) at -78°C , the reaction was stirred at -78°C for 30 min then solution of alcohol **211** or **212** (0.7 g, 0.8 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 was slowly added and the reaction mixture was stirred for additional 60 min. Et_3N (1.5 mL, 10.1 mmol, 13 equiv.) was next added to the reaction and the mixture was allowed to warm to -15°C for 2 hours. Freshly prepared Grignard reagent solution (3.2 mL, 1M in THF, 3.2 mmol, 4.0 equiv.) was slowly added at -78°C to the solution of aldehyde (0.8 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction is vigorously stirred for 2 hours followed by 2 additional hours at 0°C . After completion, the reaction mixture was acidified with NH_4Cl and HCl 1N until pH = 5 and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude reaction was dissolved in THF and TBAF (2.4 mL, 1M in THF, 2.4 mmol, 3 equiv.) was added. The reaction was stirred at room temperature for two hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (4 x 30 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude was purified and diastereoisomers were separated by preparative TLC (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5).

206 : (R,E)-N-((2S,3R)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-hydroxyoctadec-3-enamide,

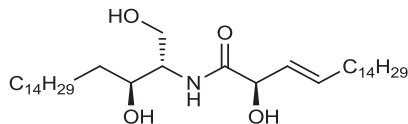
Symbioramide^{271, 272b, 276, 277, 278}



Mol. Wt.: 581.95 g/mol

White solid (70 mg, 15%). **Mp** = 105-106 °C (Lit. 105-107 °C). **R_f** = 0.36 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). **[α]_D²⁵** = + 7.1° (c 0.2, CHCl₃) (Lit. **[α]_D¹⁹** = + 5.3° (c 0.32, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3312, 2916, 2849, 1661, 1633, 1535, 1468, 1045, 720 cm⁻¹. **HRMS** (ESI+): m/z: Calcd for C₃₆H₇₂NO₄ [M+H]⁺: 582.5461, found: 582.5457.

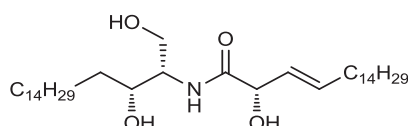
213 : (R,E)-N-((2S,3S)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-hydroxyoctadec-3-enamide²⁷⁸



Mol. Wt.: 581.95 g/mol

White solid (65 mg, 14%). **Mp** = 95-96 °C. **R_f** = 0.24 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). **[α]_D²⁵** = - 8.1° (c 0.2, CHCl₃) (Lit. **[α]_D²⁰** = - 3.7° (c 0.3, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3364, 2917, 2849, 1664, 1633, 1551, 1466, 1047, 720 cm⁻¹. **HRMS** (ESI+): m/z: Calcd for C₃₆H₇₂NO₄ [M+H]⁺: 582.5461, found: 582.5454.

214 : (S,E)-N-((2S,3R)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-hydroxyoctadec-3-enamide^{276, 277}

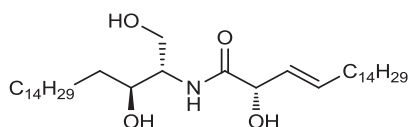


Mol. Wt.: 581.95 g/mol

White solid (70 mg, 15%). **Mp** = 94-95 °C (Lit. 99.5-100.5 °C). **R_f** = 0.15 (CH₂Cl₂/EtOAc, 5:5). **[α]_D²⁵** = + 31.4° (c 0.2, CHCl₃) (Lit. **[α]_D²⁵** = + 17.2° (c 0.502, CHCl₃). **IR** (neat) ν 3320,

2916, 2849, 1661, 1632, 1536, 1468, 1043, 720 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 580.5305, found: 580.5305.

215 : (S,E)-N-((2S,3S)-1,3-dihydroxyoctadecan-2-yl)-2-hydroxyoctadec-3-enamide

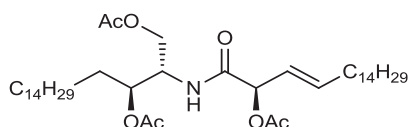


Mol. Wt.: 581.95 g/mol

White solid (84 mg, 18%). **Mp** = 84-85 °C. **R_f** = 0.27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 5:5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.0^\circ$ (c 0.2, CHCl_3). **IR** (neat) ν 3305, 2926, 2849, 1643, 1634, 1589, 1467, 1074, 721 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-): m/z : Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 580.5305, found: 580.5295.

Symbioramide **206** or diastereoisomer **213**, **214** or **215** (50 mg, 56 μmol , 1.0 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) with DMAP (6.8 mg, 56 μmol , 1.0 equiv.) and pyridine (2 mL). Acetic anhydride (53 μL , 0.56 mmol, 10.0 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with EtOAc (4 x 30 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified over silica gel (Cyclohexane/EtOAc, 6.5:3.5) to give the corresponding acetate.

216 : (2S,3S)-2-((R,E)-2-acetoxyoctadec-3-enamido)octadecane-1,3-diyl diacetate

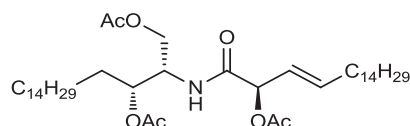


Mol. Wt.: 708.06 g/mol

White solid (35 mg, 89%). **Mp** = 59-60 °C. **R_f** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc, 6.5:3.5). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.6^\circ$ (c 0.2, CHCl_3). **IR** (neat) ν 2916, 2849, 1739, 1694, 1662, 1467, 1371, 1226 cm^{-1} . **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 14.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.02 (td $J = 6.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.57 – 1.48 (m, 4H), 1.37 – 1.18 (m, 50H), 0.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz,

CDCl₃) δ 170.9, 169.5, 168.9, 168.6, 138.1, 123.0, 74.7, 72.3, 63.2, 50.5, 32.4, 32.0, 31.3, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 25.2, 22.8, 21.0, 20.8, 14.2. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₄₂H₇₈NO₇ [M+H]⁺: 708.5778, found: 708.5793.

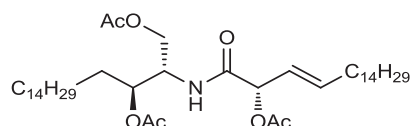
217 : (2*S*,3*R*)-2-((*R*,*E*)-2-acetoxyoctadec-3-enamido)octadecane-1,3-diyl diacetate^{272, 276}



C₄₂H₇₇NO₇
Mol. Wt.: 708.06 g/mol

White solid (32 mg, 81%). **Mp** = 74-75 °C (Lit. 75-78 °C). **R_f** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc, 6.5:3.5). **[α]_D²⁵** = - 6.4° (c 0.2, CHCl₃) (Lit. [α]_D²⁰ = - 7.2° (c 0.58, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2918, 2851, 1742, 1683, 1467, 1370, 1228 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.04 (dt J = 11.3, 6.9 Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 4H), 1.37 – 1.20 (m, 50H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.7, 169.5, 168.9, 138.0, 123.1, 74.8, 72.5, 63.1, 50.4, 32.5, 32.1, 31.4, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 25.2, 22.8, 21.1, 20.9, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₄₂H₇₈NO₇ [M+H]⁺: 708.5778, found: 708.5765.

218 : (2*S*,3*S*)-2-((*S*,*E*)-2-acetoxyoctadec-3-enamido)octadecane-1,3-diyl diacetate

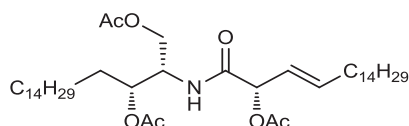


C₄₂H₇₇NO₇
Mol. Wt.: 708.06 g/mol

White solid (31 mg, 79%). **Mp** = 71-72 °C. **R_f** = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc, 6.5:3.5). **[α]_D²⁵** = - 36.3° (c 0.2, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2921, 2848, 1747, 1663, 1467, 1372, 1221 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (td J = 7.2, 5.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.64 – 1.49 (m, 4H), 1.37 – 1.21 (m, 50H), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz,

CDCl₃) δ 170.9, 169.6, 168.9, 168.6, 138.1, 123.0, 74.8, 72.3, 63.3, 50.5, 32.5, 32.1, 31.3, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 25.2, 22.8, 21.1, 21.0, 20.9, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₄₂H₇₈NO₇ [M+H]⁺: 708.5778, found: 708.5790.

219 : (2*S*,3*R*)-2-((*S*,*E*)-2-acetoxyoctadec-3-enamido)octadecane-1,3-diyl diacetate

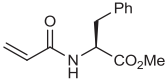
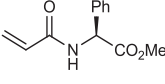
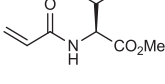
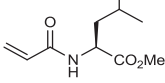
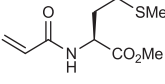
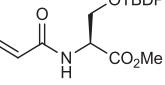
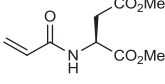
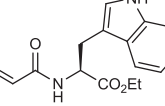
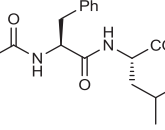
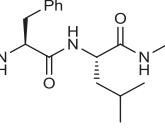
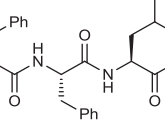
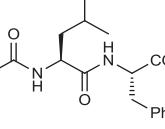


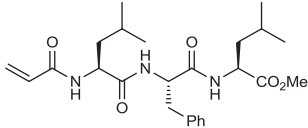
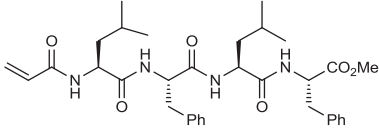

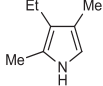
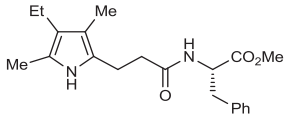
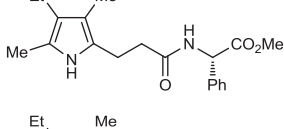
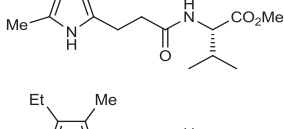
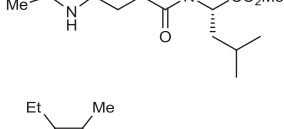
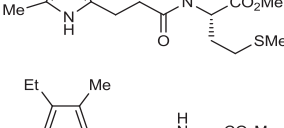
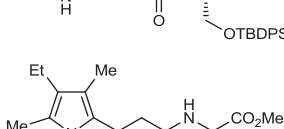

Mol. Wt.: 708.06 g/mol

White solid (33 mg, 84%). **Mp** = 64-65 °C. **R_f** = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc, 6.5:3.5). **[α]_D²⁵** = -17.1° (c 0.2, CHCl₃). **IR** (neat) ν 2917, 2850, 1739, 1665, 1467, 1372, 1227 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.90 (dt, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (dt J = 11.1, 6.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.61 – 1.49 (m, 4H), 1.37 – 1.21 (m, 50H), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 6H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 170.7, 169.5, 168.9, 137.9, 123.1, 74.8, 72.5, 63.1, 50.4, 32.5, 32.1, 31.3, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 25.2, 22.8, 21.1, 21.0, 20.9, 14.3. **HRMS** (ESI⁺): m/z : Calcd for C₄₂H₇₇NO₇Na [M+Na]⁺: 730.5598, found: 730.5597.

Index des structures

Par ordre d'apparition:

N°	Structure
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

N°	Structure
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

N°	Structure
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33a	
34a	
35a	
36a	
37a	
38a	

N°	Structure
39a	
33b	
34b	
35b	
36b	
37b	
38b	
39b	
40	
41a	
41b	
42a	
43a	
44a	

N°	Structure
42b	
43b	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

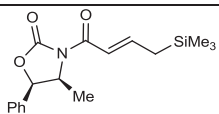
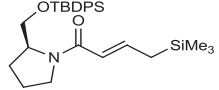
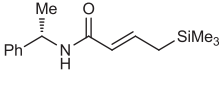
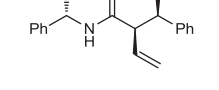
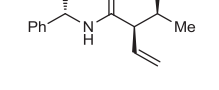
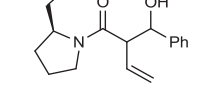
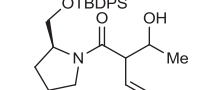
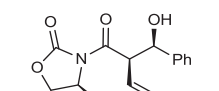
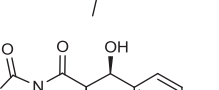
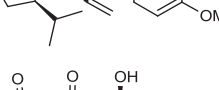
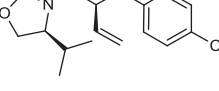
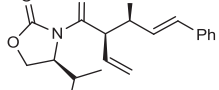
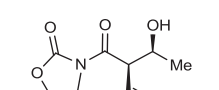
N°	Structure
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

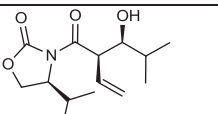
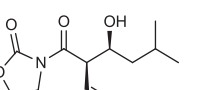
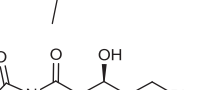
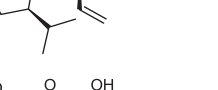
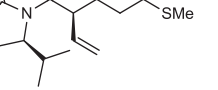
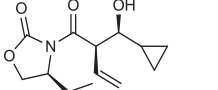
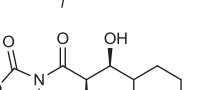
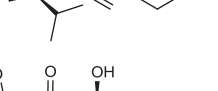
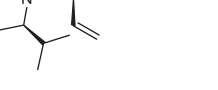
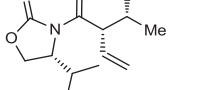
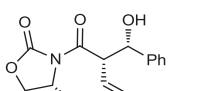
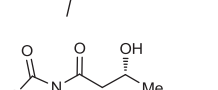
N°	Structure
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

N°	Structure
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

N°	Structure
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
(S)- 107	
(R)- 107	
(Z)- 107	
108	
109	

N°	Structure
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
(S)- 121	
(R)- 121	
122	

N°	Structure
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

N°	Structure
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

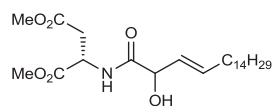
N°	Structure
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

N°	Structure
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
(R)-	
169	
(S)-	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

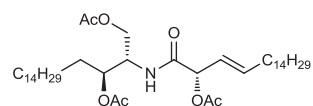
N°	Structure
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

189	
N°	Structure
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

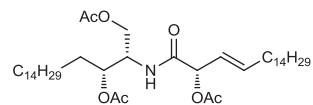
204



218



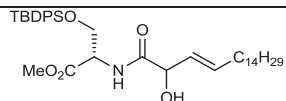
219



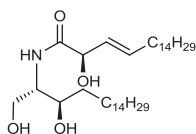
N°

Structure

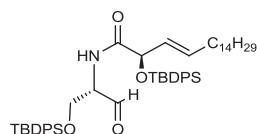
205



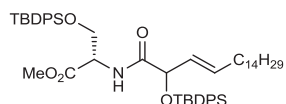
206



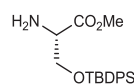
207



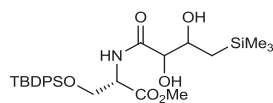
208



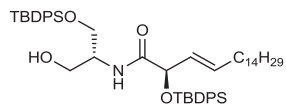
209



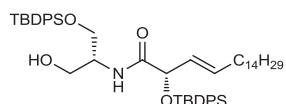
210



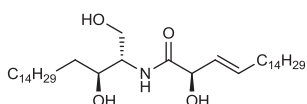
211



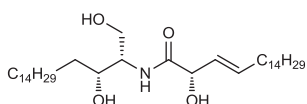
212



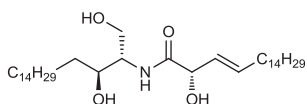
213



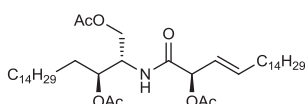
214



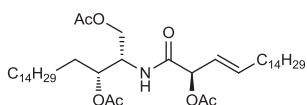
215



216



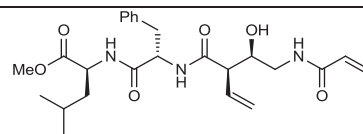
217



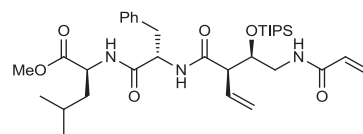
N°

Structure

220



221



Références bibliographiques

- ¹ Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- ² Pour plus de détails, voir: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates. Grignard, V. (1912). Diels, O. P. H.; Alder, K. (1950). Woodward, R. B. (1965). Olah, G. A. (1994). Chauvin, Y.; Grubbs, R. H.; Schrock, R. R. (2005). Heck, R. F.; Negishi, E. -I.; Suzuki, A. (2010).
- ³ Todd, M. *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA: Weinheim, **2014**.
- ⁴ Pour des revues sur l'utilisation de pool chiraux, voir: a) Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952. b) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677-1716.
- ⁵ *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Eds. Christmann, M.; Bräse, S. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- ⁶ Nowick, J. S.; Mahrus, S.; Smith, E. M.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1066-1072.
- ⁷ Freire, F.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7970-7972.
- ⁸ Yin, H. *ISRN Biochemistry* **2012**, Article ID: 692190.
- ¹⁰ Pour des exemples de cycloadditions sur les acrylamides, voir: a) Lamy-Schelkens, H.; Giomi, D.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5887-5890. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Pratelli, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2929-2935. c) Didier, D.; Schultz, E. *Synlett* **2012**, *23*, 1309-1314. d) Robinson, J. R.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; Schelter, E. J. *Organometallics* **2013**, *32*, 1493-1499. e) Kissane, M.; Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845-883.
- ¹¹ Lee, Y. -J.; Wu, B.; Raymond, J. E.; Zeng, Y.; Fang, X.; Wooley, K. L.; Liu, W. R. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1664-1670.
- ¹² Andrus, M. B.; Meredith, E. L.; Hicken, E. J.; Simmons, B. L.; Glancey, R. R.; Ma, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.
- ¹³ Chiba, T.; Hosono, H.; Nakagawa, K.; Asaka, M.; Takeda, H.; Matsuda, A.; Ichikawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4836-4839.
- ¹⁴ a) Bentolila, A.; Vlodavsky, I.; Ishai-Michaeli, R.; Kovalchuck, O.; Haloun, C.; Domb, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2591-2600. b) Mori, H.; Sutoh, K.; Endo, T. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9055-9065.
- ¹⁵ Streuff, J.; Osterath, B.; Nieger, M.; Muñoz, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3492-3496.
- ¹⁶ Mittag, T.; Christensen, K. L.; Lindsay, K. B.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1088-1092.
- ¹⁷ Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231.
- ¹⁸ a) Avenoza, A.; Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 343-346. Voir aussi: b) Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6133-6136. c) Lamy-Schelkens, H.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5891-5894.
- ¹⁹ Pour des exemples récents d'additions 1,4 sur les acrylamides voir: a) Kikuchi, M.; Niikura, S.; Chiba, N.; Terauchi, N.; Asaoka, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 736-737. b) Chea, H.; Sim, H. -S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 855-858. c) Wang, F.; Yang, H.; Fu, H.; Pei, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 517-519. d) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramirez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3122-3132.
- ²⁰ Mpango, G. B.; Mahalanabis, K. K.; Mahdavi-Damghani, Z.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4823-4826.

- ²¹ Pour des revues sur les réactions de bioconjugaison, voir: a) Takaoka, Y.; Ojida, A.; Hamachi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 4088-4106. b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 6974-6998. c) Chalker, J. M.; Bernardes, G. J. L.; Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 630-640.
- ²² Thadke, S. A.; Kar, M.; Gupta, S. S.; Hotha, S. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1511-1518.
- ²³ Ito, J. -I.; Fujii, K.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 601-605.
- ²⁴ Wang, H.; Guo, L. -N.; Duan, X. -H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10370-10372.
- ²⁵ Murata, M.; Shimazaki, R.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2002**, *6*, 717-719.
- ²⁶ Terrier, F. G.; Debleds, F. L.; Verchere, J. F.; Chatrousse, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 307-312.
- ²⁷ Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369-2374.
- ²⁸ Potts, H. A.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4018-4022.
- ²⁹ a) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; *Synthesis* **1985**, 353-364. b) Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Niall, L.; Gogan, N. J.; McDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896-902. c) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531-11563.
- ³⁰ a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader, C. E.; McDonald, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4899-4900. b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4901-4904. c) Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219. d) Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J. M. J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5740-5743.
- ³¹ a) Selivanova, S. V.; Dolphin, D.; Bruckner, C.; van Lier, J. E.; Kudrevich, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2697-2699. b) Salamatina, G. V.; Aleksandrov, A. A.; El'chaninov, M. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1720-1725.
- ³² a) Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 57-62. b) Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5101-5111. c) Katritzky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Majumder, S.; Akhmedova, R. G.; Akhmedov, N. G.; Vakulenko, A. V. *Arkivoc* **2005**, *iii*, 179-191.
- ³³ Zhang, Y.; Shibatomi, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2005**, 2837-2842.
- ³⁴ a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550-556. b) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199-1222.
- ³⁵ a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392-1395. b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450-1454. c) Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725-791.
- ³⁶ a) Galloway, N. O. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327-392. b) Olah, G. A. *Friedel Crafts and Related Reactions*; Wiley-Interscience: New York, **1964**; Vol. II, Part 1. c) Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry A Century of Discovery*; Dekker: New York, **1984**. d) Olah, G. A.; Krishnamurthi, R.; Prakash, G. K. S. *Friedel-Crafts Alkylations in Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**.
- ³⁷ Grzybowski, P. L. B.Sc. Thesis, Georgia Institute of Technology, Atlanta, **2012**.
- ³⁸ Esumi, T.; Hojyo, D.; Zhai, H.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3979-3983.
- ³⁹ Eey, S. T. -C.; Lear, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5510-5513.
- ⁴⁰ a) Bandini, M.; Umani-Ronchi, A. *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**; pp 1-301. b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915. c) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, n°6.
- ⁴¹ Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5018-5022.
- ⁴² Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *46*, 160-163.

- ⁴³ a) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781. b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. -J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029-10041.
- ⁴⁴ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894-7895.
- ⁴⁵ Koltunov, K. Y.; Walspurger, S.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4039-4047.
- ⁴⁶ Tian, J.; Li, L.; Yan, X.; Chen, L. *J. Heterocycl. Chem.* Doi: 10.1002/jhet.1895.
- ⁴⁷ Quiroz-Florentino, H.; Aguilar, R.; Santoyo, B. M.; Díaz, F.; Tamariz, J. *Synthesis* **2008**, *7*, 1023-1028.
- ⁴⁸ Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160-163.
- ⁴⁹ Stoermer, M. J.; Richter, H. -M.; Kaufmann, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6776-6778.
- ⁵⁰ Li, J. -L.; Yue, C. -Z.; Chen, P. -Q.; Xiao, Y. -C.; Chen, Y. -C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5449-5452.
- ⁵¹ Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **1997**, 465-468.
- ⁵² Pour des revues sur les alkylations de Friedel-Crafts d'indoles, voir: a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193. b) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714. c) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39*, 4449-4465.
- ⁵³ Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7108-7149.
- ⁵⁴ Liu, L.; Ma, H.; Xiao, Y.; Du, F.; Qin, Z.; Li, N.; Fu, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9281-9283.
- ⁵⁵ Pour des exemples récents d'alkylations de Friedel-Crafts d'indole utilisant des complexes métalliques chiraux, voir: a) Barakat, A.; Islam, M. S.; Al Majid, A. M. A.; Al-Othman, Z. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5185-5192. b) Patil, D. V.; Cavitt, M. A.; Grzybowski, P.; France, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10337-10339. c) Weng, J. -Q.; Deng, Q. -M.; Wu, L.; Xu, K.; Wu, H.; Liu, R. -R.; Gao, J. -R.; Jia, Y. -X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 776-779. d) Carmona, D.; Méndez, I.; Rodríguez, R.; Lahoz, F. J.; García-Orduña, P.; Oro, L. A. *Organometallics* **2014**, *33*, 443-446. e) Gao, J. -R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W. -B.; Han, L.; Jia, Y. -X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983-2986. f) Kieffer, M. E.; Repka, L. M.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5131-5137. g) Li, W. -J. *Catal. Commun.* **2014**, *52*, 53-56. h) Liu, X. -L.; Yu, Z. -B.; Pan, B. -W.; Chen, L.; Feng, T. -T.; Zhou, Y. *J. Heterocycl. Chem.* Doi: 10/1002/jhet.1949.
- ⁵⁶ Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1902-1907.
- ⁵⁷ a) Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601-2604. b) Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9117-9122.
- ⁵⁸ Gohain, M.; Jacobs, J.; Marais, C.; Bezuidenhoudt, B. C. B. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 1594-1599.
- ⁵⁹ Pour des exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts organocatalytiques, voir: a) Caruana, L.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Ranieri, S.; Mazzanti, A.; Bernardi, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 445-447. b) Mori, K.; Wakazawa, M.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1799-1803.
- ⁶⁰ Liu, R.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2266-2269.
- ⁶¹ An, Y. -L.; Shao, Z. -Y.; Cheng, J.; Zhao, S. -Y. *Synthesis* **2013**, *45*, 2719-2726.
- ⁶² Pour des exemples récents d'alkylations de pyrroles utilisant les acides de Lewis, voir: a) Shanahan, C. S.; Truong, P.; Mason, S. M.; Leszczynski, J. S.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3642-3645. b) Wiegard, A.; Hanekamp, W.; Griessbach, K.; Fabian, J.; Lehr, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 153-163. c) Blay, G.; Fernández, I.; Monleón, A.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9264-9270. d) Hong, S. -J.; Yoo, J.; Yoon, D. -Y.; Yoon, J.; Kim, J. S.; Lee, C. -H. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 768-772.

- ⁶³ Pour des exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts utilisant des nitrooléfinés, voir: a) Zhan, Z. -P.; Yang, W. -Z.; Yang, R. -F. *Synlett* **2005**, 2425-2428. b) Baichurina, L. V.; Baichurin, R. I.; Aboskalova, N. I.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2022-2026. c) Berestovitskaya, V. M.; Baichurin, R. I.; Aboskalova, N. I.; Lysenko, K. A.; Berkova, G. A.; Fel'gendler, A. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 2191-2196. d) Malhotra, R.; Ghosh, R.; Dey, T. K.; Chakrabarti, S.; Ghosh, A.; Dutta, S.; Asijaa, S.; Roy, S.; Dutta, S.; Basu, S.; Hajra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 772-780.
- ⁶⁴ De Rosa, M.; Soriente, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2981-2986.
- ⁶⁵ Leuger, J.; Blond, G.; Billard, T.; Haufe, G.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 799-803.
- ⁶⁶ Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2867-2870.
- ⁶⁷ a) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1648-1652. b) Xu, R.; Ding, J. C.; Chen, X. A.; Liu, M. C.; Wu, H. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 676-679.
- ⁶⁸ Unaleroglu, C.; Tasgin, D. I.; Aytac, S.; Temelli, B. *Synthesis* **2009**, *19*, 3243-3250.
- ⁶⁹ Kotljarov, A.; Sevenard, D. V.; Iaroshenko, V. O.; Irgashev, R. A.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P.; Tolmachev, A. A.; Sosnovskikh, V. Y. *Synthesis* **2010**, *4*, 671-677.
- ⁷⁰ Tsagin, D. I.; Unaleroglu, C. *Synthesis* **2013**, *45*, 193-198.
- ⁷¹ Boubouz, S.; Sanselme, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5884-5887.
- ⁷² Tabatabaeian, K.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N.; Khorshidi, A. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1677-1684.
- ⁷³ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.
- ⁷⁴ Pour des revues sur l'organocatalyse par les iminiums, voir: a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470. b) Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281-347.
- ⁷⁵ Liang, X.; Fan, J.; Shi, F.; Su, W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2505-2507.
- ⁷⁶ a) Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Willis, A. C. *Arkivoc* **2006**, *iii*, 163-174. b) Beck, D. A. S. Ph.D thesis, Australian National University, Canberra, Australie, **2006**.
- ⁷⁷ Bates, R. W.; Sridhar, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5026-5035.
- ⁷⁸ Shibatomi, K.; Narayama, A.; Abe, Y.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7380-7382.
- ⁷⁹ Hack, D.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, *45*, 2904-2912.
- ⁸⁰ Chittoory, A. K.; Kumari, G.; Mohapatra, S.; Kundu, P. P.; Maji, T. K.; Narayana, C.; Rajaram, S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3459-3465.
- ⁸¹ Pour une revue sur l'organocatalyse par les acides phosphoriques chiraux, voir: You, S. -L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190-2201.
- ⁸² Sheng, Y. -F.; Gu, Q.; Zhang, A. -J.; You, S. -L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6899-6901.
- ⁸³ Akagawa, K.; Umezawa, R.; Kudo, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1333-1337.
- ⁸⁴ Pour des revues sur l'utilisation des oxazolines en catalyse asymétrique, voir: a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651 et mise à jour *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR284-P437. c) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550.
- ⁸⁵ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154-4155.
- ⁸⁶ Yamazaki, S.; Kashima, S.; Kuriyama, T.; Iwata, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1224-1234.
- ⁸⁷ a) George J.; Reddy, B. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4731-4738. b) Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80-83.
- ⁸⁸ Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.
- ⁸⁹ a) Huang, Y.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1136-1138. b) Huang, Y.; Suzuki, S.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *New. J. Chem.* **2011**, *35*, 2614-2621.

- ⁹⁰ Carmona, D.; Lamata, M. P.; Sánchez, A.; Viguri, F.; Oro, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 893-906.
- ⁹¹ Aikawa, K.; Honda, K.; Mimura, S.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6682-6686.
- ⁹² Wang, W.; Liu, X.; Cao, W.; Wang, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1664-1669.
- ⁹³ Wang, W.; Lian, X.; Chen, D.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7821-7823.
- ⁹⁴ Pour des revues sur la protonation énantiosélective d'énolates, voir: a) Medio-Simón, M.; Alemán, P.; Gil, J.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Arkivoc* **2005**, *ix*, 266-286. b) Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359-369. c) Oudeyer, S.; Brière, J. -F. Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* Doi: 10.1002/ejoc.201402213.
- ⁹⁵ Sibi, M. P.; Coulomb, J.; Stanley, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9913-9915.
- ⁹⁶ Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285-3287.
- ⁹⁷ a) Arai, T.; Yokoyama, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989-4992. Corrigendum: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9555. b) Arai, T.; Wasai, M.; Yokoyama, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2909-2912.
- ⁹⁸ Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052-2059.
- ⁹⁹ Arai, T.; Awata, A.; Wasai, M.; Yokoyama, N.; Masu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5450-5456.
- ¹⁰⁰ a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539. b) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512-7516. c) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491-3494.
- ¹⁰¹ Dilman, A. D.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733-772.
- ¹⁰² Huffman, J. W.; Smith, V. J.; Padgett, L. W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2104-2112.
- ¹⁰³ a) Guidotti, S.; Camurati, I.; Focante, F.; Angellini, L.; Moscardi, G.; Resconi, L.; Leardini, R.; Nanni, D.; Mercandelli, P.; Sironi, A.; Beringhelli, T.; Maggioni, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5445-5465. b) Focante, F.; Camurati, I.; Nanni, D.; Leardini, R.; Resconi, L. *Organometallics* **2004**, *23*, 5135-5141. Et référence 26.
- ¹⁰⁴ a) Akitt, J. W. *Prog. Nucl. Magn. Res. Spectrosc.* **1989**, *21*, 1-149. b) Ashenhurst, J.; Wu, G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2541-2547. c) Benn, R.; Ruffńska, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 861-881.
- ¹⁰⁵ a) Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 256-272. b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fisher, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33-36. c) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37-40. d) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699-1702.
- ¹⁰⁶ a) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133-3139. b) Childs, R. F.; Mulholland, D. L.; Nixon, A. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801-808. c) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289-332.
- ¹⁰⁷ Paul, R. C.; Sreenathan, B. R.; Chada, S. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 1225-1235.
- ¹⁰⁸ Furukawa, J.; Kobayashi, E.; Nagata, S.; Moritani, T. *J. Polymer Sci. Polym. Chem. Edn.* **1974**, *12*, 1799-1807.
- ¹⁰⁹ a) Gutmann, V. *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**. b) Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1975**, *15*, 207-237. c) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.
- ¹¹⁰ Exemples récents d'alkylation de Friedel-Crafts par organocatalyse via les iminiums: Hack, D.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, *45*, 2904-2912. Et références 75 et 78.
- ¹¹² Pour la synthèse de BF₂(OTf) voir: Myers, E. L.; Butts, C. P.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2006**, 4434-4436. Pour la synthèse de TMS(NTf₂) voir: Mathieu, B.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8219-8226.

- ¹¹³ Pour des compléments sur les amidates comme ligands de métaux, voir: a) Lee, A. V.; Schafer, L. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2243-2255. b) Aldridge, S.; Downs, A. J. *The Group 13 Metals Aluminium, Gallium, Indium and Thallium: Chemical Patterns and Peculiarities*; John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**. c) Lappert, M.; Protchenko, A.; Power, P.; Seeber, A. *Metal Amide Chemistry*; John Wiley & Sons: Hoboken, **2008**.
- ¹¹⁴ Park, J. D.; Lee, K. J.; Kim, D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 237-243.
- ¹¹⁵ a) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8862-8863. b) Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1762-1765. c) Chen, I. -L.; Wang, T. -C.; Chen, Y. -L.; Tzeng, C. -C. *J. Chinese. Chem. Soc.* **2000**, 47, 155-162.
- ¹¹⁶ Hobson, R. F.; Reeves, L. W. *J. Magnetic Res.* **1973**, 10, 243-252.
- ¹¹⁷ Wu, H.; Liu, R. -R.; Jia, Y. -X. *Synlett* **2014**, 25, 457-460. Et référence 55e.
- ¹¹⁸ Tošovská, P.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1588-1591.
- ¹¹⁹ <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2005/>
- ¹²⁰ Hérisson, J. -L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161-176.
- ¹²¹ a) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13352-13353. b) Occhipinti, G.; Bjorsvik, H. R.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6952-6964. c) Benitez, D.; Goddard, III W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12218-12219.
- ¹²² Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Banco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10355-10375.
- ¹²³ Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 749-750.
- ¹²⁴ a) Ghosh, S.; Ghosh, S.; Sarkar, N. *J. Chem. Sci.* **2006**, 118, 223-235. b) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3783-3816.
- ¹²⁵ a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527. b) Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C. *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & co. KGaA. Weinheim, Germany. **2010**.
- ¹²⁶ a) Dieters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199-2238. b) van Otterlo, W. A. L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3743-3782.
- ¹²⁷ Pour des détails sur l'affinité ruthénium-silicium dans les complexes organométalliques, voir: a) Haszeldine, R. N.; Malkin, L. S.; Parish, R. V. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 182, 323-332. b) Powała, B.; Kubicki, M.; Spólnik, G.; Danikiewicz, W. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 752, 109-114. c) Marciniec, B.; Rzejak, L.; Gulinski, J.; Foltynowicz, Z.; Urbaniak, W. *J. Mol. Catal.* **1988**, 46, 329-340.
- ¹²⁸ Wallace, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912-1915.
- ¹²⁹ Adam, J. -M.; de Fays, L.; Laguerre, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7325-7344. Et référence 127c
- ¹³⁰ Katritzky, A. R.; Kirichenko, N.; Rogovoy, B. V.; He, H. -Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9088-9092.
- ¹³¹ a) Tewari, B. B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 705-707. b) Hisatoku, T. *Permachem asia ltd JP 56-122345 A 55-26122* **1980**.
- ¹³² a) Otzen, D. *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics* **2011**, 1814, 562-591. b) Dill, K. A.; Ozkan, S. B.; Shell, M. S.; Weikl, T. R. *Annu. Rev. Biophys.* **2008**, 37, 289-316. c) Dill, K. A.; MacCallum, J. L. *Science* **2012**, 338, 1042-1046. Voir aussi: d) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173-180. e) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893-4011. f) Hecht, S.; Huc, Y. *Foldamers: Structure, Properties, and Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA: Weinheim, **2007**.
- ¹³³ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/wuthrich-facts.html
- ¹³⁴ Pour les différentes techniques permettant l'analyse conformationnelle de biomolécules, voir: a) Salmon, L.; Yang, S.; Al-Hashimi, H.M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2014**, 65, 293-316. b) Jensen, M. R.; Markwick, P. R. L.; Meier, S.; Griesinger, C.; Zweckstetter, M.; Grzesiek,

- S.; Bernadó, P.; Blackledge, M. *Structure* **2009**, *17*, 1169-1185. c) Fernandes, C. Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal, Clermont Ferrand **2008**.
- ¹³⁵ Gratais, A.; Pannecoucke, X.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2014**, *25*, 1555-1560.
- ¹³⁶ Pour des revues sur les catalyseurs bifonctionnels, voir: a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117-1127. b) Ma, J. -A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583.
- ¹³⁷ Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.
- ¹³⁸ Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595-5698.
- ¹³⁹ a) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192. b) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 174-192. Voir aussi: c) Wolf, L. M.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4743-4756.
- ¹⁴⁰ Pour des exemples d'induction longue distance d'allylstannanes, voir: a) McNeill, A. H.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6239-6242. Voir aussi: b) McNeill, A. H.; Thomas, E. J. *Synthesis* **1994**, 322-334. c) Dorling, E. K.; Thomas, A. P.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 475-476. d) Roush, W. R.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8536-8543.
- ¹⁴¹ a) Reetz, M. T.; Kyung, S. -H.; Westermann, J. *Organometallics* **1984**, *3*, 1716-1717. b) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1454.
- ¹⁴² a) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336. b) Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3995-3998. c) Cossy, J.; Bouzbouz, S.; Pradaux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2002**, 1595-1606.
- ¹⁴³ de Fays, L.; Adam, J. -M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7197-7199. Et référence 129
- ¹⁴⁴ a) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190. b) Tortosa, M.; Yakelis, N. A.; Roush, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2722-2723.
- ¹⁴⁵ a) Brown, H. C.; Jadav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093. b) Ramachandran, P. V.; Nair, H. M. G.; Gagare, P. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5394-5398.
- ¹⁴⁶ Wuts, P. G. M.; Bigelow, S. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 736-737.
- ¹⁴⁷ a) Yamamoto, Y.; Kobayashi, K.; Okano, H.; Kadota, I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7003-7005. Voir aussi: b) Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6597-6606.
- ¹⁴⁸ Langkopf, E.; Schinzer, D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375-1408.
- ¹⁴⁹ a) Fleming, I.; Pearce, A.; Snowden, R. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 182-183. b) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1500.
- ¹⁵⁰ Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1279-1292.
- ¹⁵¹ a) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786. b) Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Org. React.* **2004**, 57-575.
- ¹⁵² Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199.
- ¹⁵³ a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1295-1298. b) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 941-942. c) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.
- ¹⁵⁴ a) Denmark, S. E. Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793. b) Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Almstead, N. G.; Wolf, L. M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7701-7718.
- ¹⁵⁵ a) Mayr, H.; Hagen, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 91-92. b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77. c) Laub, H. A.; Yamamoto, H.; Mary, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5206-5209. d) Laub, H. A.; Mary, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1103-1110.
- ¹⁵⁶ a) Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453-3456. b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620-6628.

- ¹⁵⁷ Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163.
- ¹⁵⁸ a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Commun.* **2003**, 167-170. b) Denmark, S. E.; Fu, J.; Coe, D. M.; Su, X.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513-1522. Voir aussi: c) Mejuch, T.; Gilboa, N.; Gayon, E.; Wang, H.; Houk, K. N.; Marek, I. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1659-1669.
- ¹⁵⁹ Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316. Et références 137 et 154a.
- ¹⁶⁰ a) De Sio, V.; Massa, A.; Scettri, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3055, 3059. b) Massa, A.; Malkov, A. V.; Kočovský, P.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7179-7181. c) De Sio, V.; Acocella, M. R.; Villano, R.; Scettri, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1432-1435.
- ¹⁶¹ a) Nakajima, M.; Kotani, S.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157-159. b) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122-3132.
- ¹⁶² Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561-562.
- ¹⁶³ a) Evans, D. A.; Aye, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2071-2073. Voir aussi : b) Hanhan, N. V.; Tang, Y. C.; Tran, N. T.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2218-2221.
- ¹⁶⁴ a) Bode, J. W.; Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Chem. Commun.* **2001**, 2560-2561. b) Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363-2365. c) Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 1783-1792.
- ¹⁶⁵ Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615-1617.
- ¹⁶⁶ a) Wadamoto, M.; Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5132-5134. b) Wadamoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556-14557. c) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3701-3703.
- ¹⁶⁷ a) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767-2770. b) Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 977-988.
- ¹⁶⁸ a) Bai, B.; Zhu, H. -J.; Pan, W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6829-6836. b) Simonini, V.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Guizzetti, S.; Celentano, G. *Synlett* **2008**, 1061-1065. c) Malkov, A. V.; Barlóg, M.; Jewkes, Y.; Mikušek, J.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4800-4804. d) Oh, Y. S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1833-1835.
- ¹⁶⁹ a) Denmark, S. E.; Fu, J.; Lawler, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523-1536. Voir aussi: b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021-12022. c) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488-9489. d) Nemoto, T.; Hitomi, T.; Nakamura, H.; Jin, L.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1844-1849. Et référence 158 b.
- ¹⁷⁰ Akiyama, T.; Funaki, S.; Fuchibe, K. *Heterocycles* **2006**, *67*, 369-374.
- ¹⁷¹ Rendler, S.; Oestreich, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 3-9.
- ¹⁷² Pour une revue sur les siliciums stéréogéniques, voir: Xu, L. -W.; Lai, G. -Q.; Jiang, J. -X. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1777-1790.
- ¹⁷³ Pour une revue sur les réactifs de Leighton, voir: Leighton, J. L. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 3-12.
- ¹⁷⁴ a) Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3699-3701. b) Feske, M. I.; Santanilla, A. B.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 688-691.
- ¹⁷⁵ Wei, Z. Y.; Wang, D.; Li, J. S.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5768-5774.
- ¹⁷⁶ Hathaway, S. J.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3351-3353.
- ¹⁷⁷ Wang, D.; Wang, Z. G.; Wang, M. W.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Zhu, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 327-338.
- ¹⁷⁸ Huber, J. D.; Perl, N. R.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3037-3039.

- ¹⁷⁹ a) Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4375-4377. b) Kim, H.; Ho, S.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6517-6520. Voir aussi : c) Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3811-3813.
- ¹⁸⁰ Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13116-13117.
- ¹⁸¹ Kamei, T.; Fujita, K.; Itami, K.; Yoshida, J. -I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4725-4728.
- ¹⁸² Matsumoto, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7152-7155.
- ¹⁸³ Pour une revue sur l'activation de liaison Si-C par les ions F⁻, voir: Åbele, E. *Latvian J. Chem.* **2012**, 173-191.
- ¹⁸⁴ Pour une revue sur les composés silylés pentacoordinés, voir: Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371-1448.
- ¹⁸⁵ DePuy, C. H.; Bierbaum, M. M.; Flippin, L. A.; Grabowski, J. J.; King, G. K.; Schmitt, R. J.; Sullivan, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5012-5015. Et référence 139c.
- ¹⁸⁶ Wang, D. -K.; Zhou, Y. -G.; Tang, Y.; Hou, X. -L.; Dai, L. -X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4233-4237.
- ¹⁸⁷ a) Green, J. R.; Majewski, M.; Alo, B. I.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 535-538. b) Green, J. R.; Alo, B. I.; Majewski, M.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 745-759.
- ¹⁸⁸ Sarkar, T. K. in *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**, 4, 837-925.
- ¹⁸⁹ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 28, 6261-6264.
- ¹⁹⁰ a) Ruden, R. A.; Gaffney, B. L. *Synth. Commun.* **1975**, 5, 15-19. b) Demuth, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3136-3138.
- ¹⁹¹ a) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904-3912. b) Fukuzawa, S.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 299, 179-185.
- ¹⁹² Exemples choisis de couplage croisé de Kumada avec TMSCH₂MgCl, voir: a) Itoh, K.; Yogo, T.; Ishii, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 103-106. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Okamoto, Y.; Kabeta, K.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772-3781. c) Kamachi, T.; Kuno, A.; Matsuno, C.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4677-4679.
- ¹⁹³ a) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12980-12981. b) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3811-3820.
- ¹⁹⁴ Larsson, J. M.; Zhao, T. S. N.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1888-1891.
- ¹⁹⁵ Crowe, W. E.; Goldberg, D. R.; Zhang, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117-2120.
- ¹⁹⁶ Exemples choisis de synthèse d'allylsilanes par métathèse, voir: a) Faure, S.; Piva-Le Blanc, S.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6001-6004. b) Bouzbouz, S.; Boulard, L.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3765-3768.
- ¹⁹⁷ a) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Yuan, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1257-1260. b) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 601-603. c) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964-2969. d) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2209-2212.
- ¹⁹⁸ Bouzbouz, S.; De Lemos, E.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 627-630.
- ¹⁹⁹ Tredwell, M.; Tenza, K.; Pacheco, M. C.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4495-4497.
- ²⁰⁰ Bouzbouz, S. *Synlett* **2011**, 1888-1894.
- ²⁰¹ a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426-5427. b) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324-7325.
- ²⁰² Evans, P.; Grigg, R.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3967-3970.
- ²⁰³ Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7911-7918.

- ²⁰⁴ Lummiss, J. A. M.; Ireland, B. J.; Sommers, J. M.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 459-463.
- ²⁰⁵ Pain, C.; Célanire, S.; Guillaumet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 2089-2091.
- ²⁰⁶ Choi, T. -L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1277-1279.
- ²⁰⁷ Gessler, S.; Randll, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- ²⁰⁸ Brüchner, P.; Koch, D.; Voigtmann, U.; Blechert, S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2757-2769.
- ²⁰⁹ Streuff, J.; Nieger, M.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4362-4371.
- ²¹⁰ a) Samojlowicz, C.; Grela, K. *Arkivoc* **2011**, *iv*, 71-81. b) Tzur, E.; Szadkowska, A.; Ben-Asuly, A.; Makal, A.; Golberg, I.; Woźniak, K.; Grela, K.; Lemcoff, N. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8726-8737. c) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258.
- ²¹¹ Ferrié, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446-5448.
- ²¹² Bailey, P. D.; Londesbrough, D. J.; Hancox, T. C.; Heffernan, J. D.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543-2544.
- ²¹³ Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodríguez, R.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Balana, A. I.; Tejero, T.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13386-13398.
- ²¹⁴ Pour des revues sur la proline et ses dérivés en organocatalyse, voir: a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27. b) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666-1688. c) Volla, C. M. R.; Atodiresei, L.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431.
- ²¹⁵ Pour des revues sur l'utilisation des auxiliaires d'Evans, voir: a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, 23-32. b) Evans, D. A.; Shaw, J. T. *Actual. Chim.* **2003**, 35-38. c) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129. d) Ager, A. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-876.
- ²¹⁶ a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549. b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519. c) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.
- ²¹⁷ Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635-1638.
- ²¹⁸ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049. Et référence 215c.
- ²¹⁹ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.
- ²²⁰ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130.
- ²²¹ a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. Voir aussi: c) Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747-5750.
- ²²² Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Avenoza, A.; Charro, P.; Roy, M. A.; Andrés, J. A. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2826-2829.
- ²²³ Yamamoto, K.; Iijima, M.; Ogimura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3711-3714.
- ²²⁴ a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. b) Ahn, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147. c) Ahn, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61-70.
- ²²⁵ Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5825.
- ²²⁶ a) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729-732. b) Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011-4018.
- ²²⁷ a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540. b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.
- ²²⁸ a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Ito, H.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4962-4963. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4963-4965.

- ²²⁹ Jewett, J. C.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8682-8685.
- ²³⁰ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- ²³¹ Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8051-8055.
- ²³² Jain, N. F.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12475-12476.
- ²³⁴ Pour des exemples de peptidomimétiques γ de type hydroxyéthylène, voir: a) Kempf, D. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3921-3926. b) Volonterio, A.; Bravo, P.; Corradi, E.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Vergani, B.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 245-252. c) Dias, L. C.; Diaz, G.; Ferreira, A. A.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Synthesis* **2003**, *4*, 603-622. d) Avan, I.; Hall, C. D.; Katritzky, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3575-3594.
- ²³⁵ Pour une revue sur la synthèse et l'application d'analogues de GABA, voir: Ordonez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3-99.
- ²³⁶ Petroff, O.-A. *Neuroscientist* **2002**, *8*, 562-573.
- ²³⁷ a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875. b) Geoghegan, P.; O'Leary, P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 573-591.
- ²³⁸ Pour une revue sur les aldéhydes α -aminés, voir: Karjalainen, O. K.; Koskinen, A. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4311-4326.
- ²³⁹ a) Jung, C. -K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17051-17056. b) Gryko, D.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2705-2711.
- ²⁴⁰ Commandeur, M.; Commandeur, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018-6021.
- ²⁴¹ White, J. D.; Hansen, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1963-1977.
- ²⁴² Kim, I. S.; Ngai, M. -Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891-14899.
- ²⁴³ Pour des revues récentes sur les sphingosines voir: a) Merrill, A. H. Jr. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6387-6422. b) Muralidhar, P.; Radhika, P.; Krishna, N.; Venkata Rao, D.; Bheemasankara Rao, C. *Nat. Prod. Sci.* **2003**, *9*, 117-142.
- ²⁴⁴ Sugimura, H.; Yoshida, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4484-4486.
- ²⁴⁵ Evans, D. A.; Aye, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11034-11035.
- ²⁴⁶ a) Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2557-2559. b) Kumar, J. S.; Jonnalagada, S. C.; Mereddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 779-782.
- ²⁴⁷ Hess, L. C.; Posner, G. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2120-2122.
- ²⁴⁸ Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477-8482.
- ²⁴⁹ Pour des revues sur l'élimination de β -hydroxysilanes, voir: Van Staden, F. L.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200. Et référence 139a.
- ²⁵⁰ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- ²⁵¹ a) Hudrlick, P. F.; Peterson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1464-1468. b) Hudrlick, P. F.; Peterson, D.; Rona, R. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2263-2264.
- ²⁵² http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001
- ²⁵³ Pour une revue sur les amines tertiaires chirales, voir: Kizirian, J. C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.
- ²⁵⁴ Pour des revues sur les hydroxylations asymétriques, voir: a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. b) Sundermeier, U.; Döbler, C.; Beller, M. *Recent Developments in the Osmium-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins, in Modern Oxidation Methods*; Ed. J.-E. Bäckvall, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- ²⁵⁵ a) Okamoto, S.; Tani, K.; Sato, F.; Sharpless, K. B.; Zargarian, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2509-2512. b) Panek, J. S.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 294-296. c) Ward, R. A.; Procter, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12821-12836.
- ²⁵⁶ Pour des exemples récents, voir: Dihydroxylation d'allylsilanes: a) Purser, S.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Moore, P. R.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9176-9185. b) Landais, Y.; Zekri, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6547-6551. c) Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613-9624. Epoxydation d'allylsilanes: d)

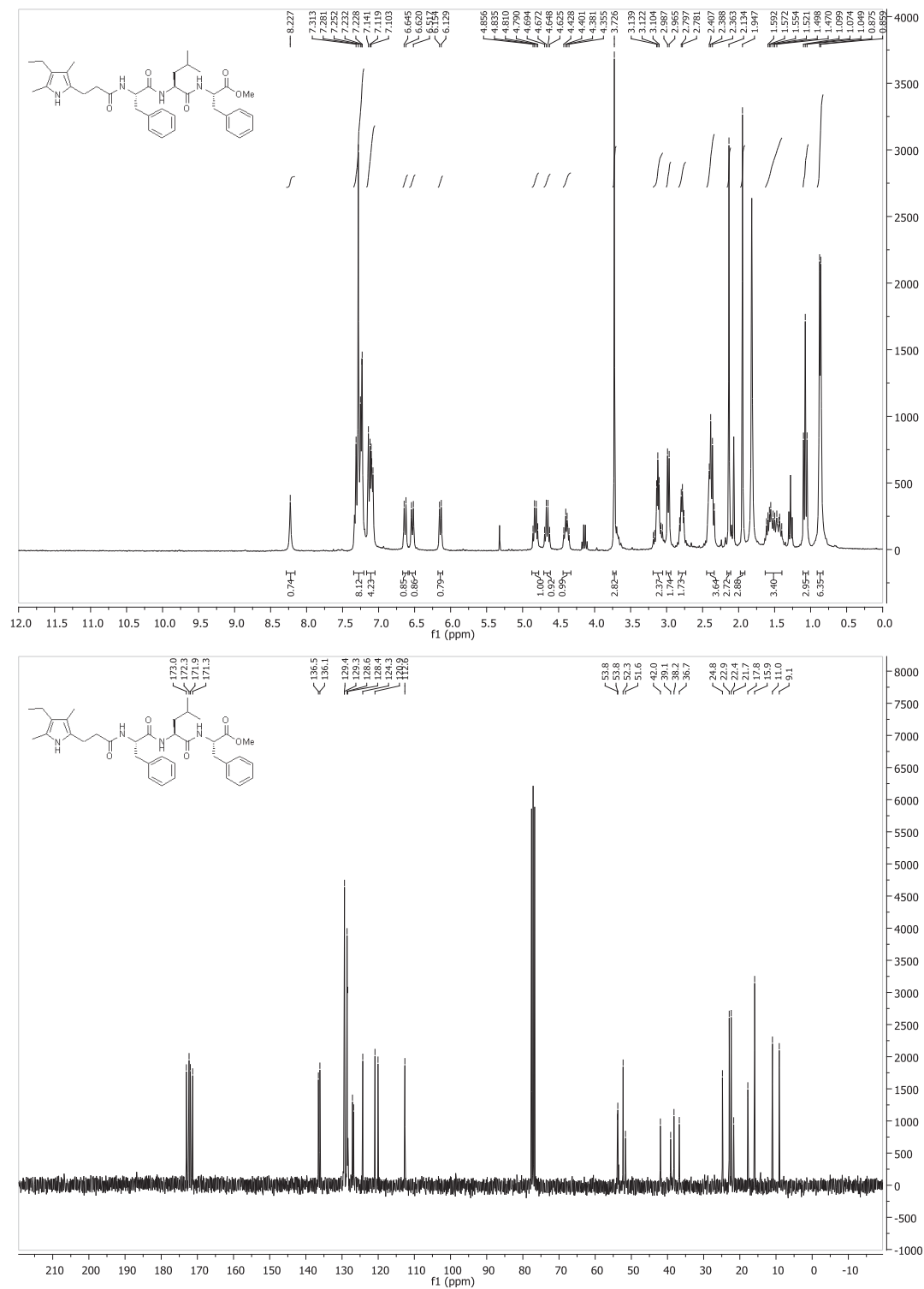
- Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1597-1601. e) Pulido, F. J.; Barbero, A.; Abad, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6974-6979. Aminohydroxylation d'allylsilanes: f) Donohoe, T. J.; Lindsay-Scott, P. J.; Parker, J. S.; Callens, C. K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1060-1063. g) Landais, Y.; Zekri, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4037-4053.
- ²⁵⁷ a) Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096. b) Profeta Jr., S.; Unwalla, R. J.; Cartledge, F. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1884-1885. c) Fleming, I.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 157-159. d) Fleming, I.; Lawrence, N. J.; Sarkar, A. K.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3303-3308.
- ²⁵⁸ Junttila, M. H.; Hormi, O. O. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3038-3047.
- ²⁵⁹ a) Rubin, A. E.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2637-2640. b) Pringle, W.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5151-5154. c) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. d) Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3455-3457.
- ²⁶⁰ Chatterjee, A. K.; Choi, T. -L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- ²⁶¹ Pour une revue sur la métathèse chimiosélective, voir: Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305-3316.
- ²⁶² Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451-1454.
- ²⁶³ Bouzbouz, S.; Simmons, R.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3465-3467.
- ²⁶⁴ a) Lin, Y. A.; Davis, B. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219-1228. b) Rowlands, G. J.; Singleton, J. J. *Chem. Res.* **2004**, 247-251.
- ²⁶⁵ a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, *21*, 331-335. b) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2260-2265. Et référence 201b.
- ²⁶⁶ a) Neugnot, B.; Cintrat, J. -C.; Rousseau, B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3575-3579. b) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415. c) Edlin, C. D.; Faulkner, J.; Fengas, D.; Knight, C. K.; Parker, J.; Preece, I.; Quayle, P.; Richards, S. N. *Synlett* **2005**, 572-576. d) Higman, C. S.; Plais, L.; Fogg, D. E. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3548-3551.
- ²⁶⁷ La classification de Grubbs des oléfines est également valable dans le cas du catalyseur Hoveyda-Grubbs. Pour exemple voir: Brümmer, O.; Rücker, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441-446.
- ²⁶⁸ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- ²⁶⁹ Pour des exemples de métathèse en présence d'acides de Lewis, voir: a) Lübke, C.; Dumrath, A.; Neumann, H.; Beller, M.; Kadyrov, R. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 105-108. b) Nagarapu, L.; Gaikwad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R.; Kumar, C. G.; Pombala, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1287-1291. c) Shafi, S.; Kędziolek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124-128. d) Penzer, E. B.; Gadzikwa, T.; Nguyen, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5613-5615. e) Vedrenne, E.; Dupont, H.; Oualef, S.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.
- ²⁷⁰ Simocko, C.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2013**, *32*, 2513-2516.
- ²⁷¹ Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Ohizumi, Y. *Experientia* **1988**, *44*, 800-802.
- ²⁷² Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 225-238.
- ²⁷³ Takanami, T.; Tokoro, H.; Kato, D.; Nishiyama, S.; Sugai, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3291-3295.
- ²⁷⁴ Pour voir la synthèse formelle de Posner, voir référence 247.
- ²⁷⁵ a) Nakagawa, M.; Yoshida, J.; Hino, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1407-1410. b) Yoshida, J.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hino, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 343-350.
- ²⁷⁶ Mori, K.; Uenishi, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 41-48.

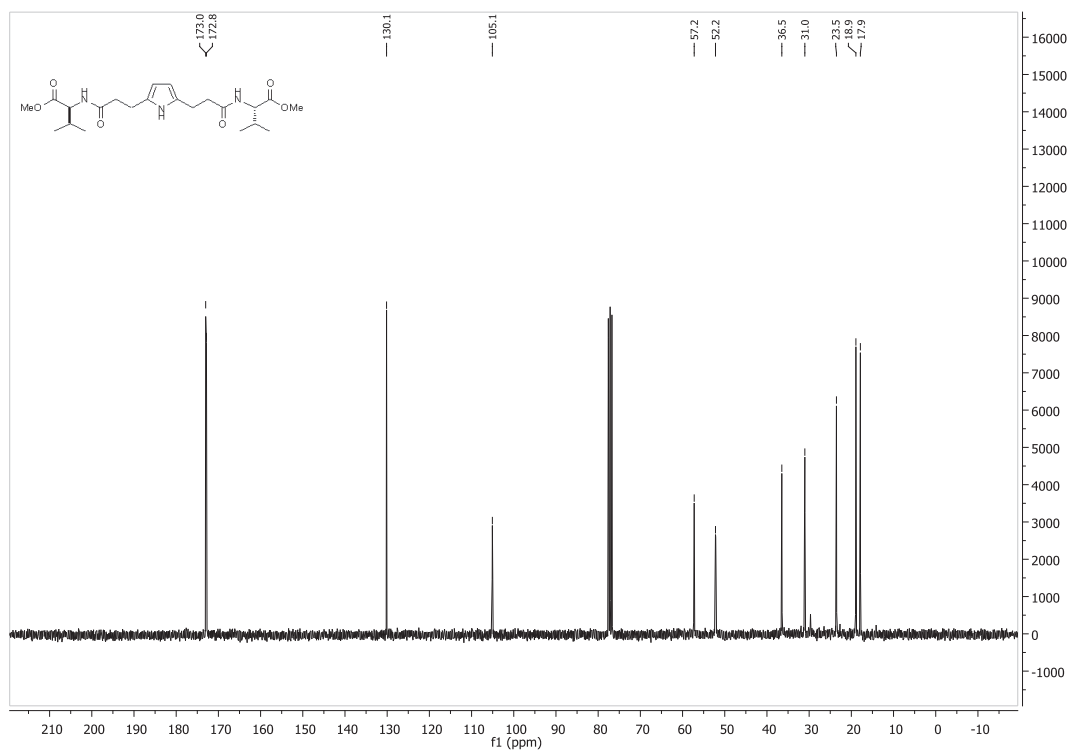
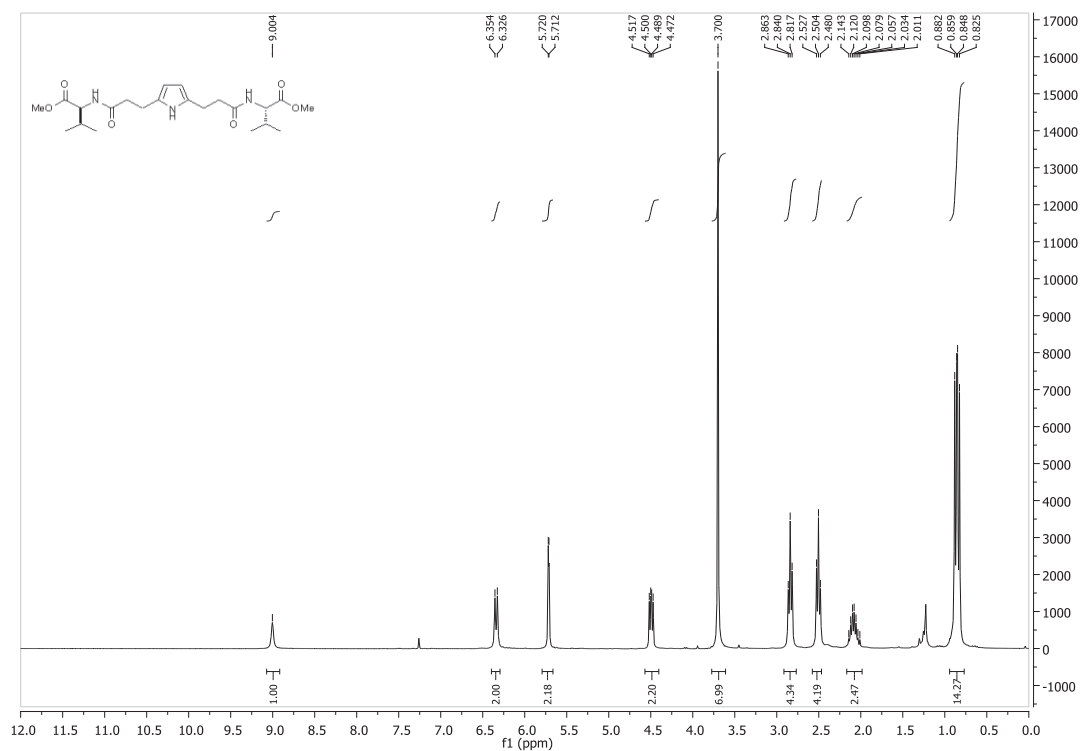
- ²⁷⁷ Azuma, H.; Takao, R.; Niino, H.; Shikata, K.; Tamakagi, S.; Tashibana, T.; Ogino, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2790-2797.
- ²⁷⁸ a) Prevost, S. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie Paris VI **2011**. b) Prevost, S.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3213-3226.
- ²⁷⁹ Midland, M. M.; Lee, P. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3239-3241.
- ²⁸² a) Han, S. -Y.; Kim, Y. -A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467. b) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602.
- ²⁸³ Choi, W. J.; Ahn, H. S.; Kim, H. O.; Kim, S.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6241-6243.
- ²⁸⁴ Hillery, A. M.; Toth, I.; Shaw, A. J.; Florence, A. T. *J. Control. Release* **1996**, *41*, 271-281.
- ²⁸⁵ Nasopoulou, M.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Dive, V.; Yiotakis, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7222-7228.
- ²⁸⁶ a) Buen, M. P.; Cativiela, C. A.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6551-6555. b) Sanda, F.; Abe, T.; Endo, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1997**, *35*, 2619-2629.
- ²⁸⁷ Sakota, N.; Koine, N. *Nippon Kagaku, Zasshi* **1967**, *88*, 1087-1091.
- ²⁸⁸ Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Andreasen, P.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7512-7519.
- ²⁸⁹ Blakskjær, P.; Hoj, B.; Riber, D.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4030-4031. And ref 17.
- ²⁹⁰ Masala, S.; Taddei, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1355-1357.
- ²⁹¹ Bornaghi, L. F.; Poulsen, S.-A.; Healy, P. C.; White, A. R. *Acta Cryst.* **E64**, o139.
- ²⁹² Zabelaite, V.; Rasteikiene, L.; Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1971**, *10*, 2271-2275.
- ²⁹³ a) Cho, J. H. ; Kim, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1273-1276. b) Tong, Y. ; Fobian, Y. M. ; Wu, M. ; Boyd, N. D. ; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2484-2493.
- ²⁹⁴ a) Salvatore R. N. ; Nagle, A. S. ; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674-683. b) Jida, M.; Ollivier, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *23*, 4041-4049.
- ²⁹⁵ Wang, D.; Lu, M.; Arora, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1879-1882.
- ²⁹⁶ Saygili, N.; Altunbaş, A.; Yeşilada. A. *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 125-130.

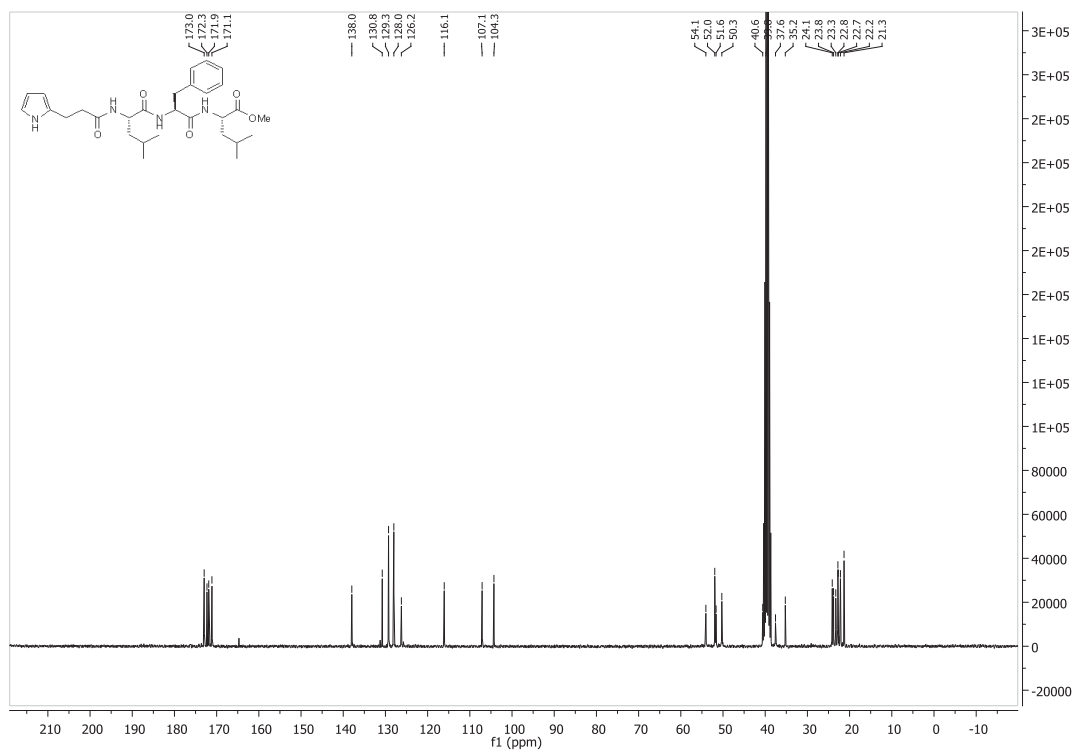
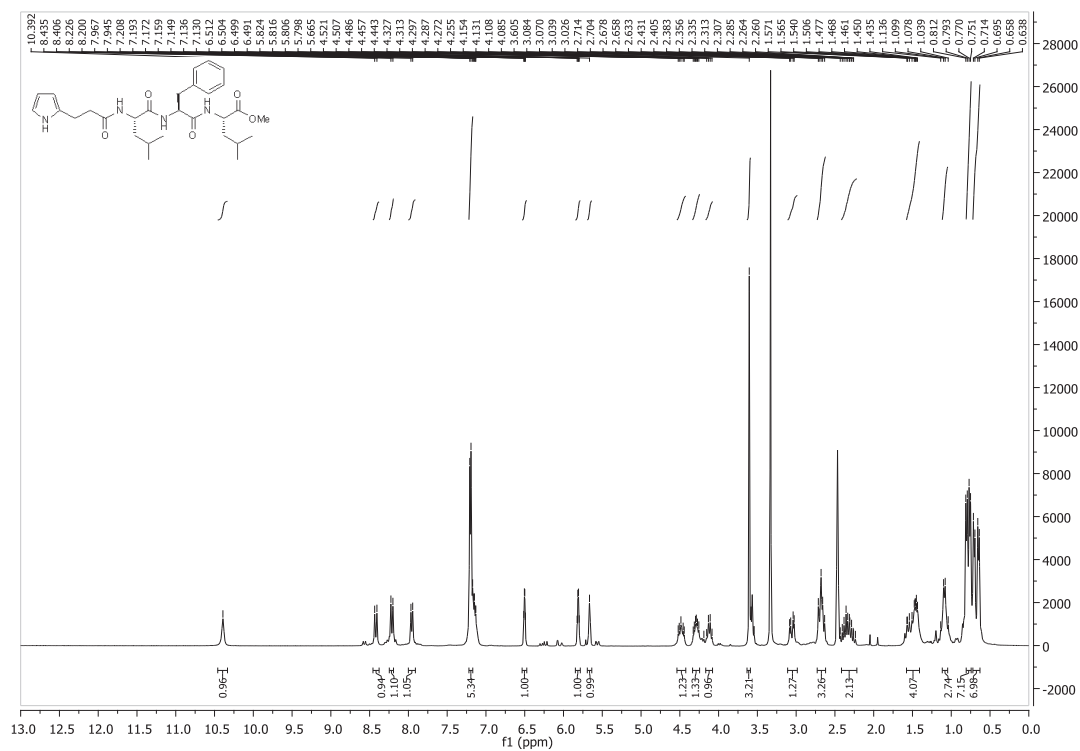
Annexes

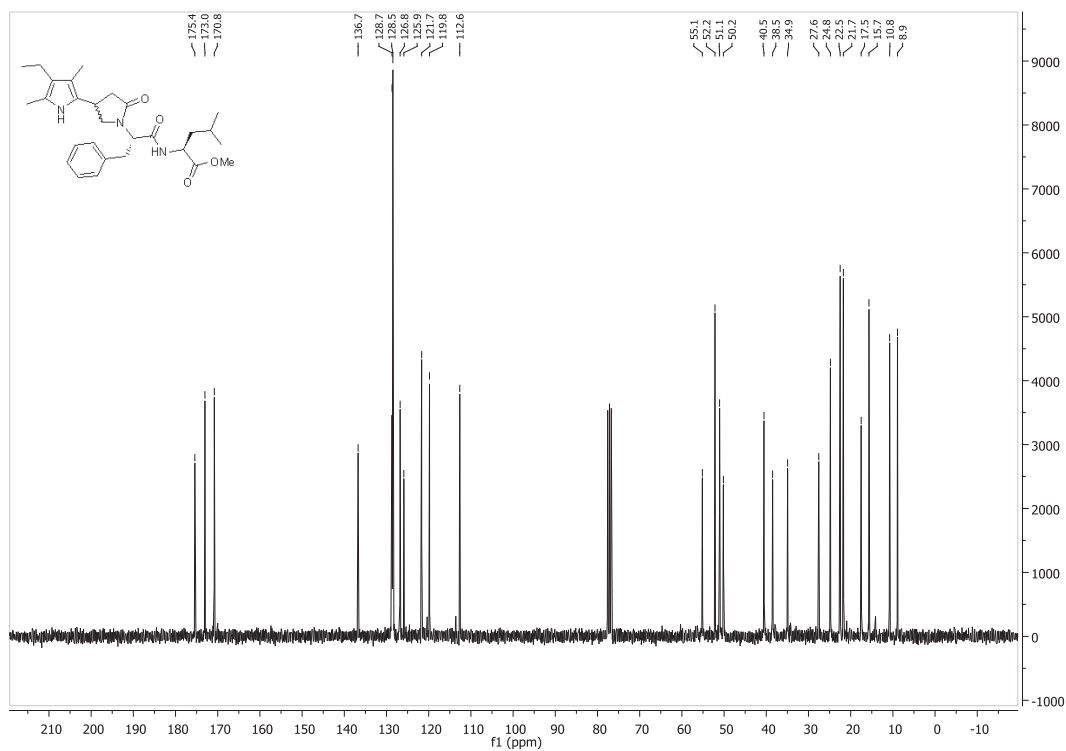
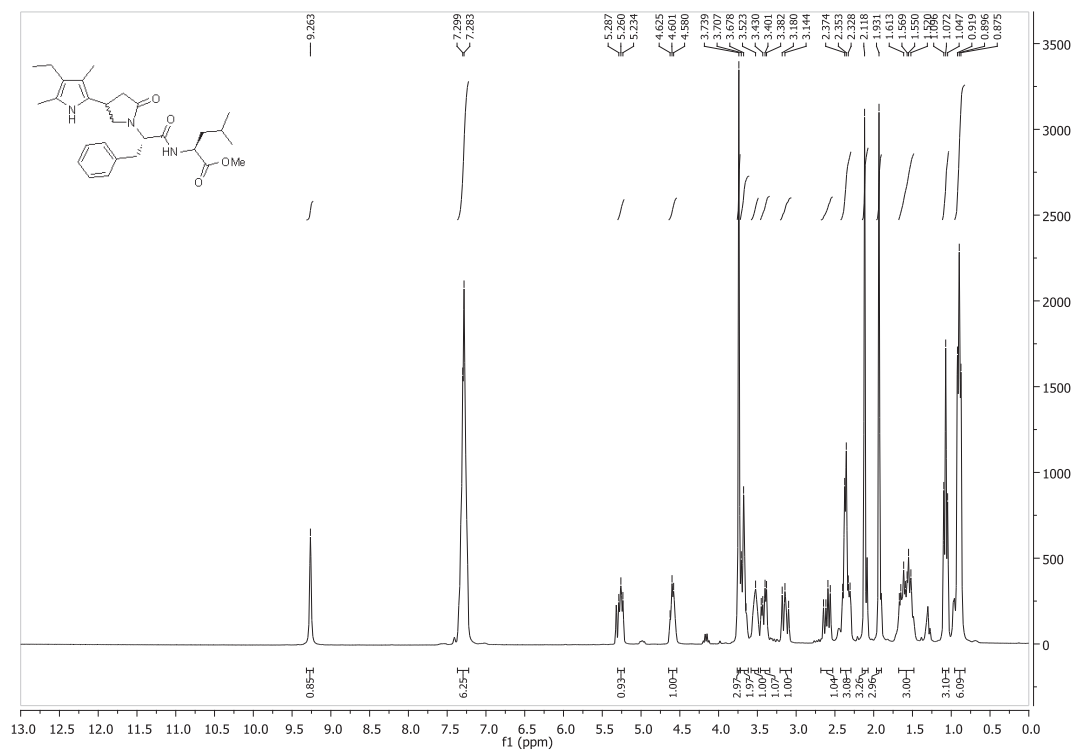
Spectres RMN de quelques composés sélectionnés

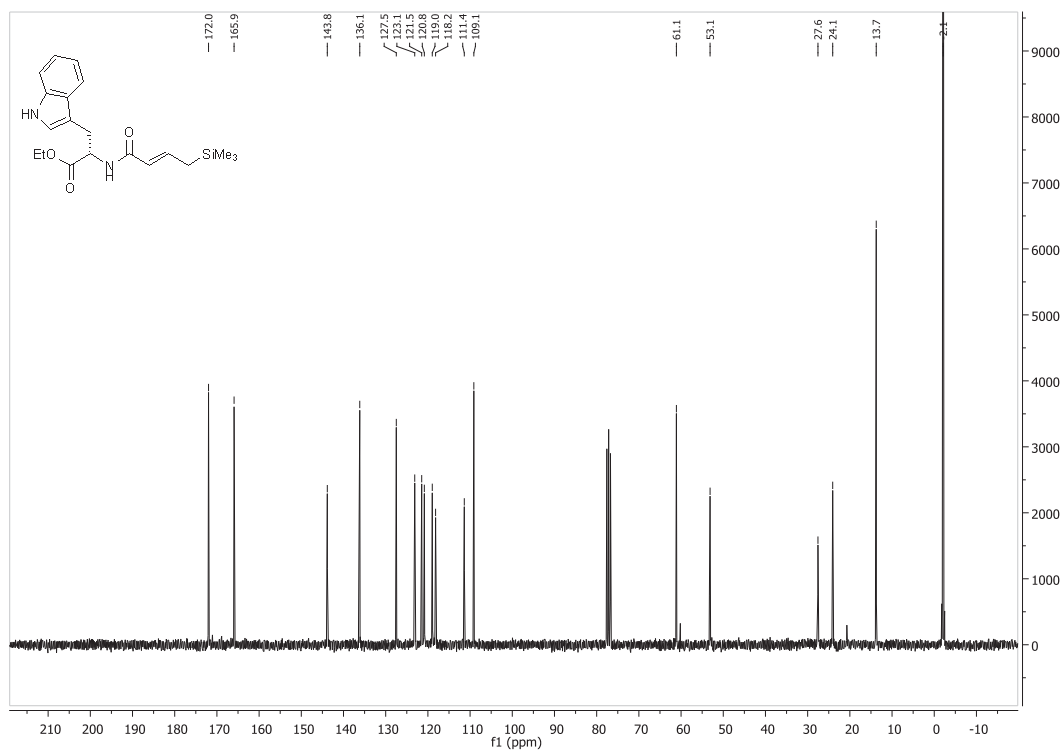
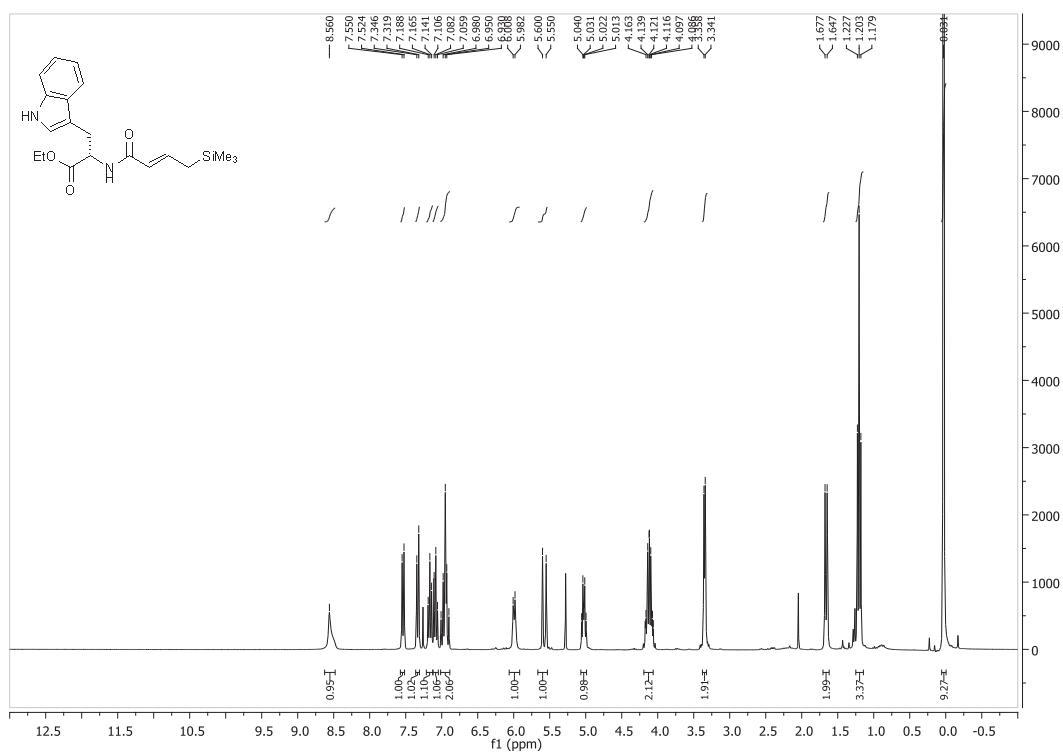
Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **31**.

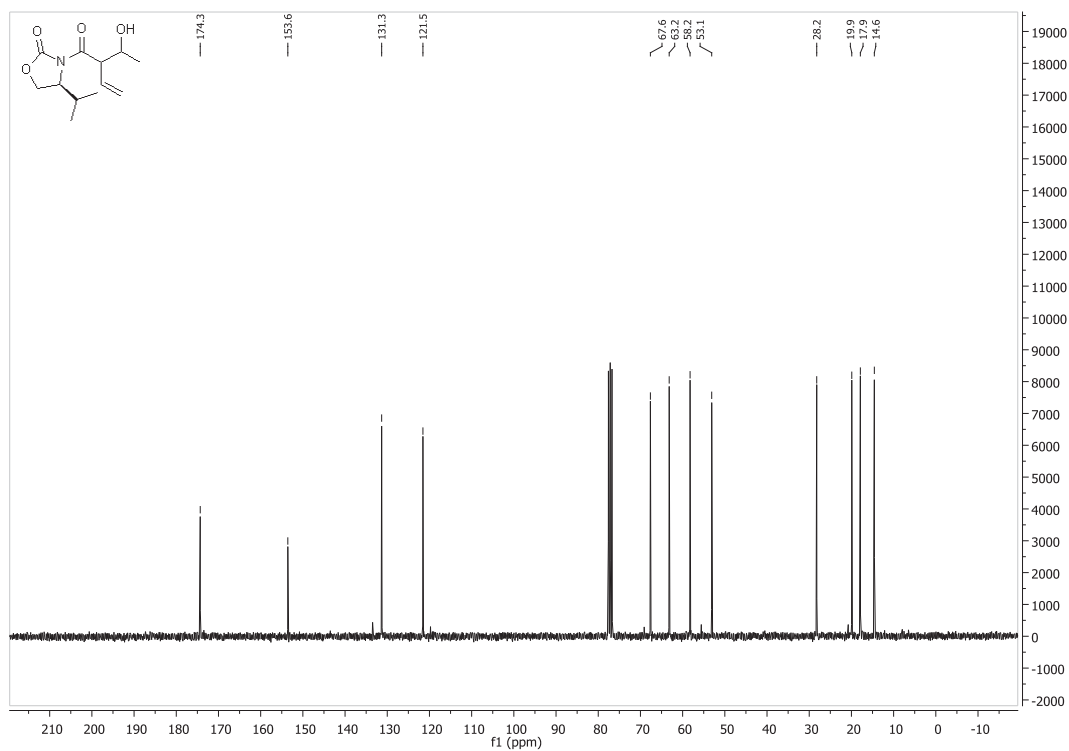
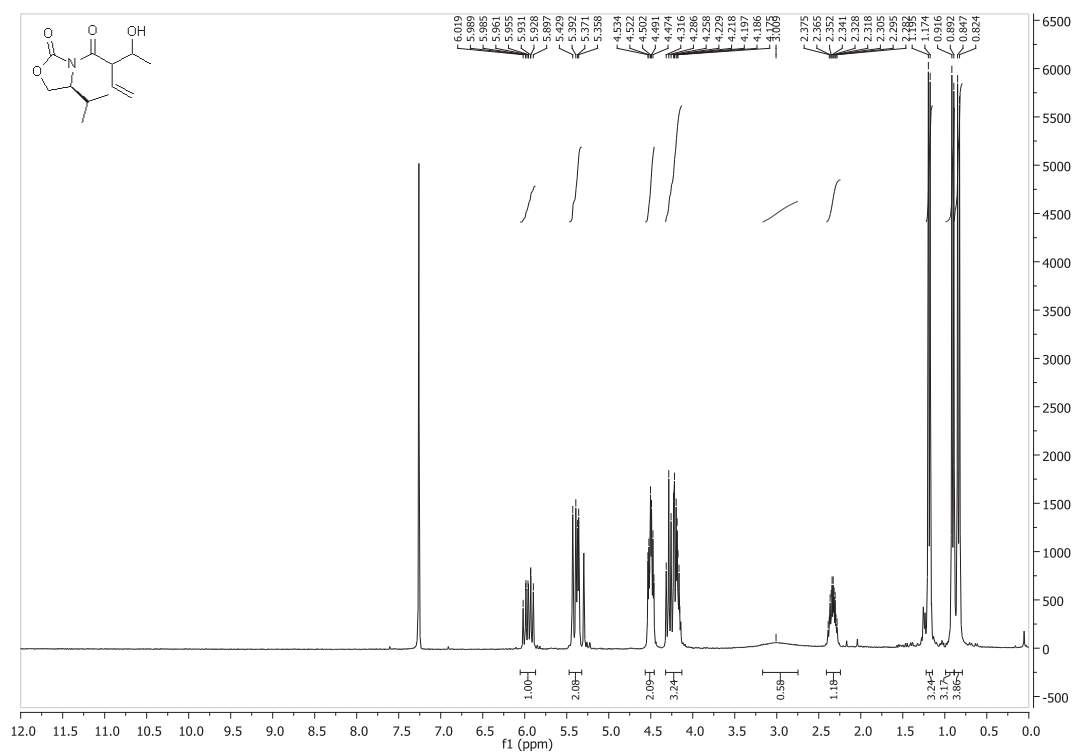


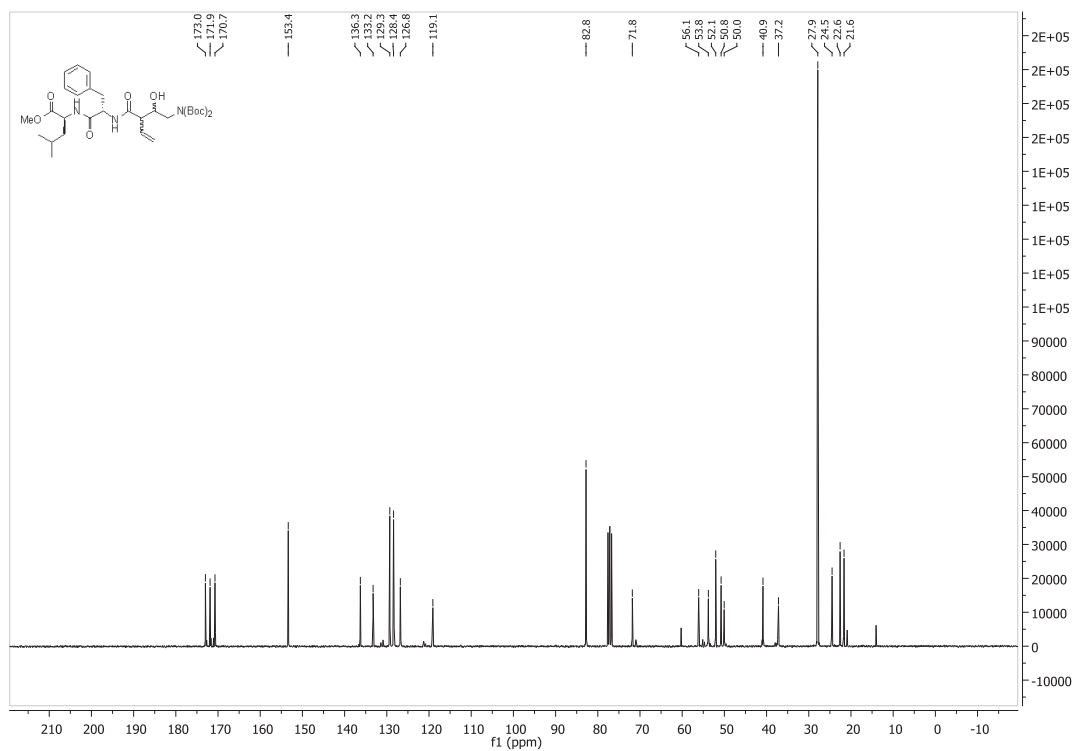
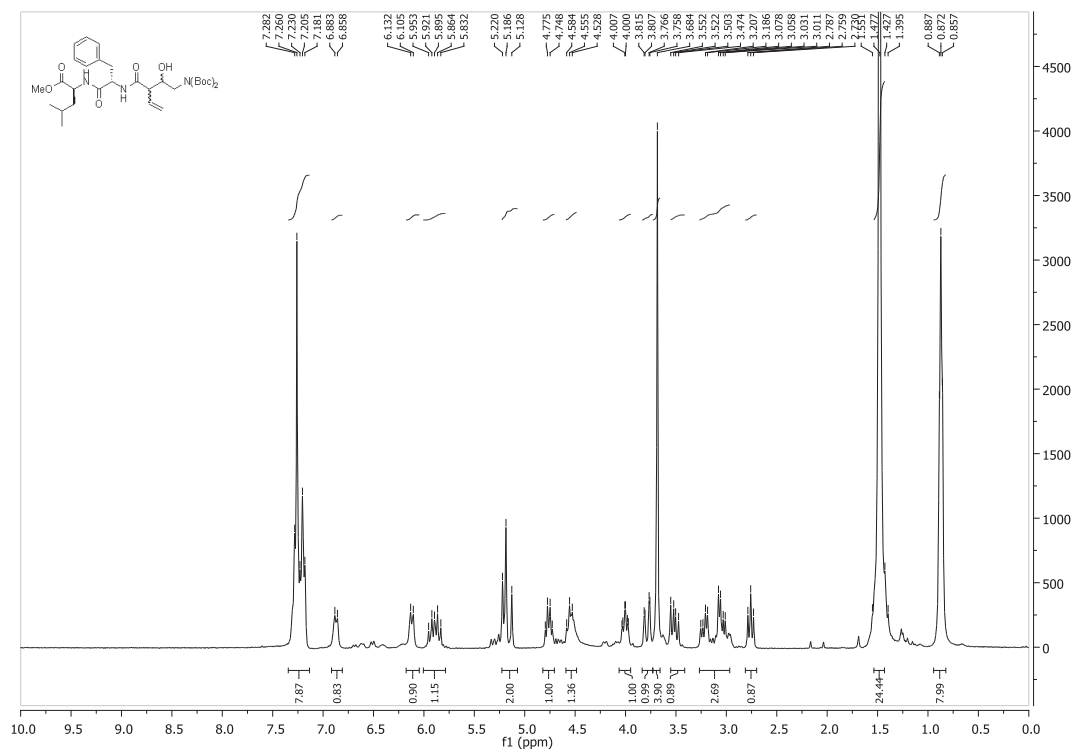
Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **35b**.

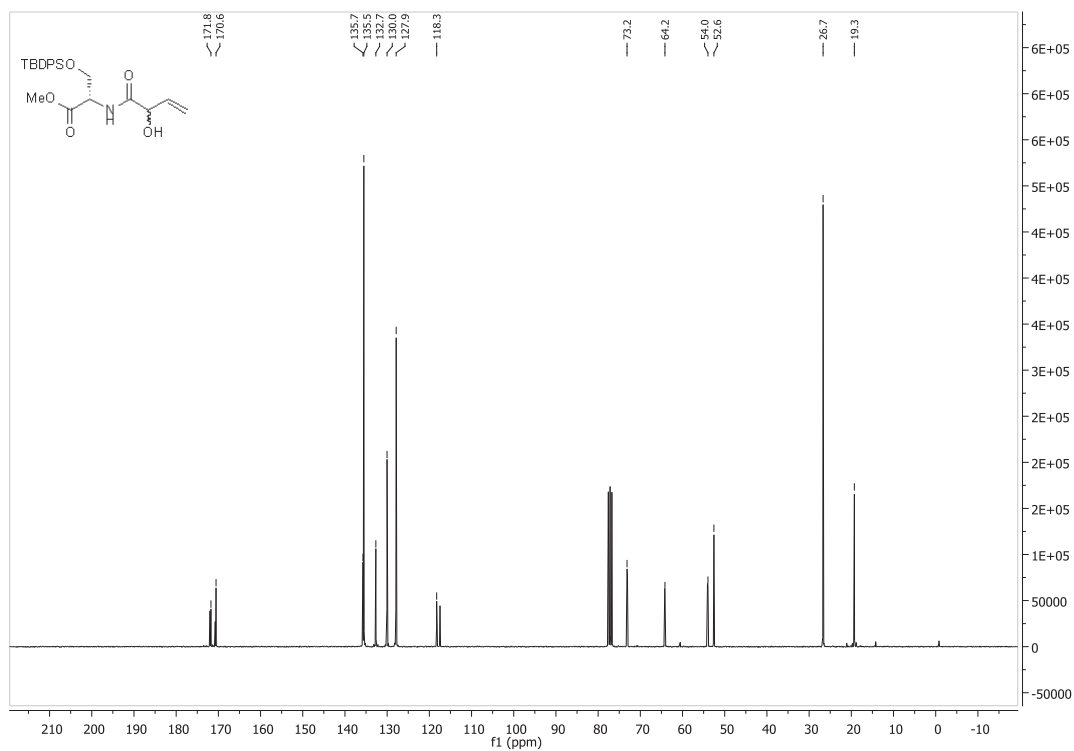
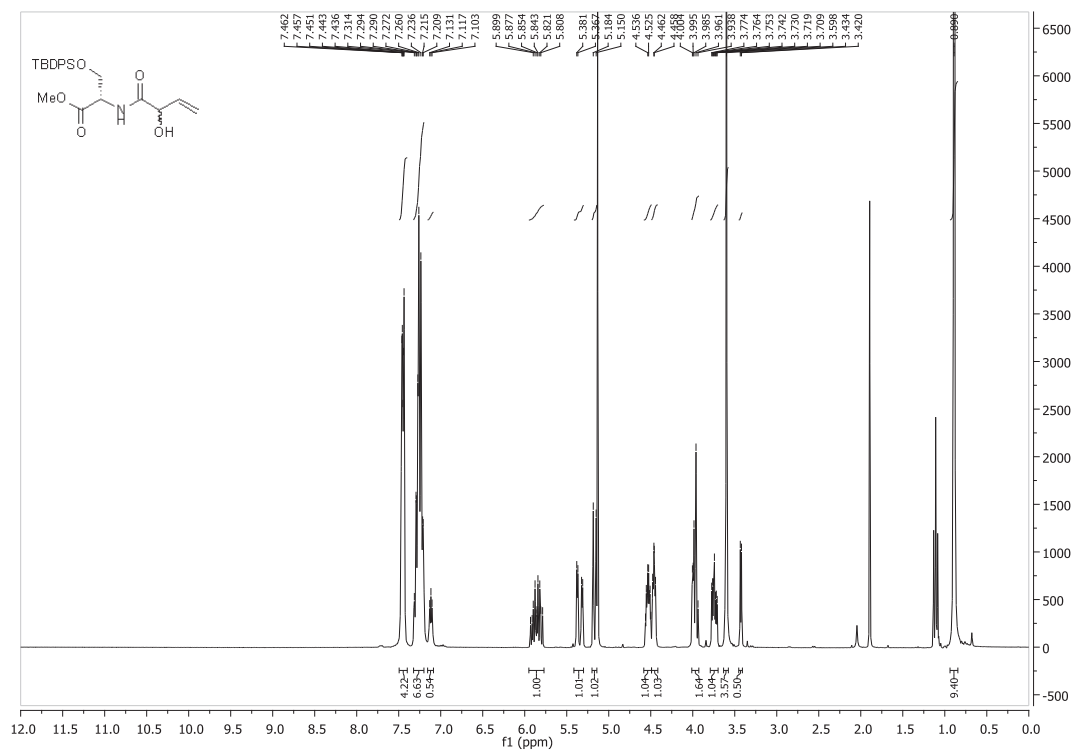
Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **43a**.

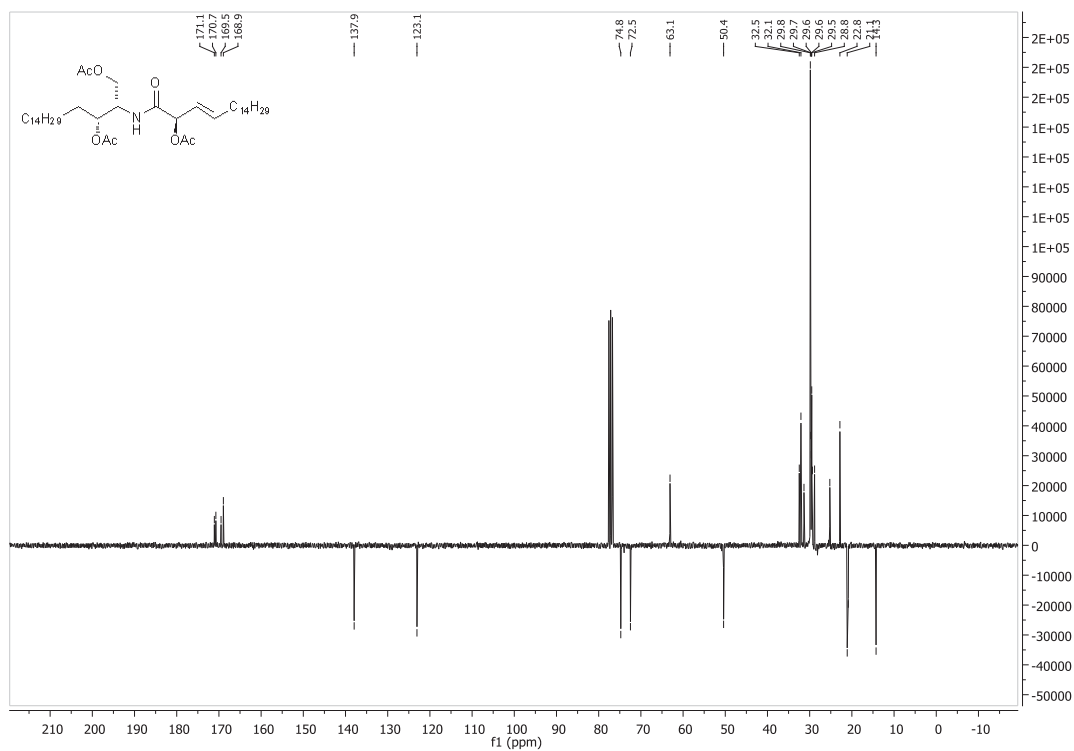
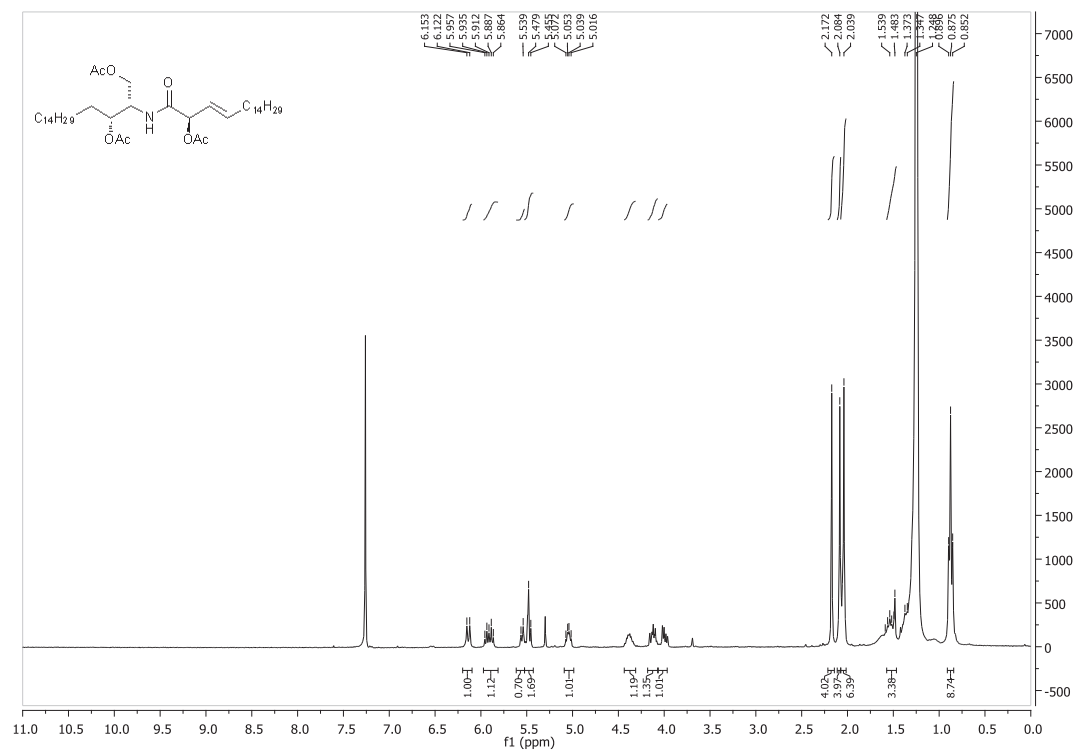
Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **104**.

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **114**.

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **134**.

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **183**.

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **191**.

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) et ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) du composé **217**.

Liste des publications

"Studies of the New Reactivity of Chiral Acrylamides and Unprotected Pyrroles: Diastereoselective and Carbonyl Compatible 1,4-Addition"

Gratais, A.; Pannecoucke, X.; Bouzbouz, S. *Synlett* **2014**, 25, 1555-1560.

Liste des communications

● Journées de la Société Chimique de France section Centre-Ouest, Tours, 8 et 9 décembre 2011.

"Reactivity of 3,4-diiodobut-2-enoic acid : Easy Access to New GABA analogues". Poster.

● Colloque Grands Réseaux de Recherche, Rouen, 29 et 30 novembre 2012.

"1,4-Addition of Pyrrole to Chiral Acrylamides". Poster.

● Journée de l'École Doctorale Normande de Chimie, Caen, 7 juin 2013.

"Chiral acrylamides: New Methodologies for Peptidomimetic Foldamers Synthesis". Poster.

● Journées de Chimie Organique (JCO 2013), Palaiseau, 24-26 septembre 2013.

"1,4-Addition of Pyrrole to Acrylamides : a New Approach for Peptidomimetic Foldamers Synthesis". Poster.

"Studies in the Reactivity of New Chiral 1-amido Allylic Alcohols : Toward the Total Synthesis of Symbioramide". Poster.

● Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XIV), Louvain-la-neuve, Belgique, 13-18 juillet 2014.

"TBAF Mediated Diastereoselective Allylation of Aldehydes with New Chiral Allylsilanes". Poster.

Studies of the New Reactivity of Chiral Acrylamides and Unprotected Pyrroles: Diastereoselective and Carbonyl Compatible 1,4-Addition

Alexandre Gratais, Xavier Pannecoucke, Samir Bouzbouz*

Laboratoire de Chimie Organique, CNRS, INSA, Université de Rouen, COBRA UMR 6014, 76183 Mont Saint Aignan Cedex, France

E-mail: samir.bouzbouz@univ-rouen.fr

Received: 05.03.2014; Accepted after revision: 31.03.2014

Abstract: A diversity of new functionalized cyclic and acyclic chiral pyrroloamides compounds were synthesized in good yields and diastereoselectivities in the case of cyclic pyrroloamides. This simple and robust process involves the creation of a C–C bond between unprotected pyrroles and cyclic or hindered chiral acrylamides.

Key words: acrylamides, Lewis acid, Friedel–Crafts reaction, pyrrole, lactams, peptides

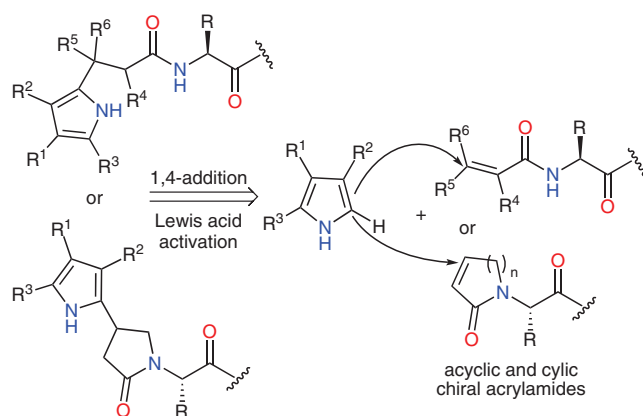
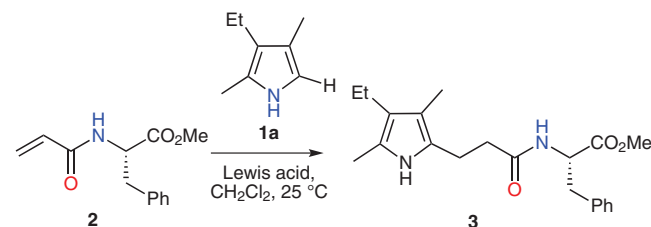
One of the challenging goals of synthetic chemistry is the development of new reactions and strategies that allow easy conversion of simple functionalized compounds into complex molecules. The ‘ideal synthesis’ of these functionalized compounds requires the development of simple reactions from commercially available and inexpensive starting materials. The development of the Friedel–Crafts¹ (FC) reaction was a great progress in the chemistry of natural product synthesis and facilitated the discovery of new molecules. In our ongoing program on the reactivity of chiral acrylamides and the use of nonprotected pyrroles as new scaffolds in peptidomimetic chemistry, we were interested in the FC reaction. From the literature, different asymmetric and catalytic versions of FC alkylations have been developed.² In most cases, N-substituted pyrroles serve as nucleophiles with simple electrophilic partners such as acrylates, α,β -unsaturated ketones, acrolein, or an acryloxazolidinone.³ However, despite their prevalence in

biologically active compounds,⁴ asymmetric FC alkylations of unprotected pyrroles are less explored and have been rarely reported.⁵

As preliminary results toward the development of new peptidomimetic systems deriving from pyrroles, we herein report the first study on the reactivity and the diastereoselectivity of acyclic and cyclic chiral acrylamides with unprotected pyrroles under Lewis acid activation (Scheme 1).

As the challenge was the reactivity of the polyfunctionalized chiral acrylamides, the methodological study was conducted with substituted pyrroles, which have the benefit to be more nucleophilic, and this avoids polysubstitutions. Concerning the FC alkylation of pyrroles, the exact nature and role of the activator were not clear at the beginning of this study. So, first of all, various Lewis acids⁶ were screened in the FC reaction of kryptopyrrole **1a** and chiral acrylamide **2** (Table 1).

Table 1 Screening of Lewis Acids for the Reaction between **1a** and Acrylamide **2**



Scheme 1 Pyrrole-based peptidomimetics

SYNLETT 2014, 25, 1555–1560

Advanced online publication: 13.05.2014

DOI: 10.1055/s-0033-1341275; Art ID: st-2014-d0198-l

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Entry	Lewis acid	Lewis acid loading (equiv)	Time	Yield (%)
1	Cu(OTf)	1.0	76 h	NR
2	Cu(OTf) ₂	1.0	76 h	NR
3	TESOTf	1.0	4 h	75
4	BF ₃ ·OEt ₂	1.0	24 h	43
5	BCl ₃	1.0	2 h	35
6	InCl ₃	1.0	6 h	53
7	SnCl ₄	1.0	24 h	49
8	TiCl ₄	1.0	40 min	75
9	AlCl ₃	1.0	2 min	80
10	AlCl ₃	0.1	6 h	72
11	TESOTf	0.1	4 h	70

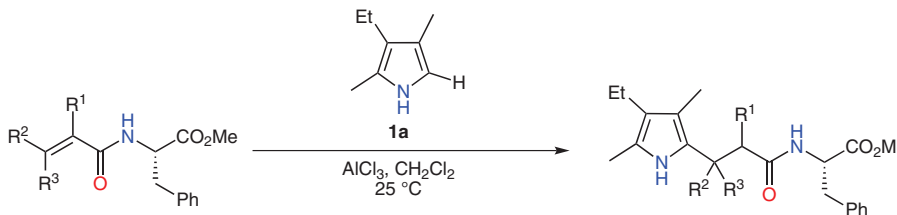
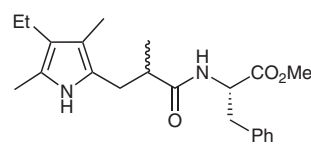
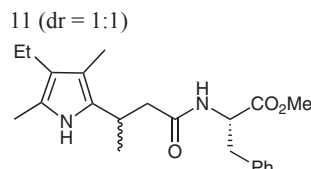
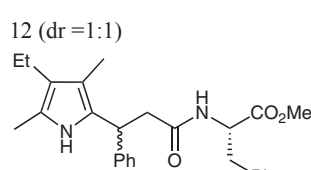
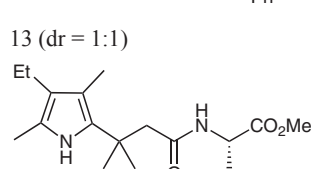
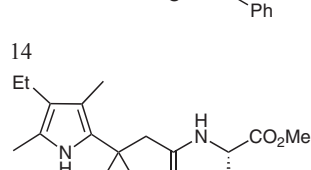
A subsequent solvent screening revealed that CH_2Cl_2 was the solvent of choice with regard to stability and reactivity of the intermediates. Only toluene gave similar results, but for practical reasons in the following experiments CH_2Cl_2 was used.

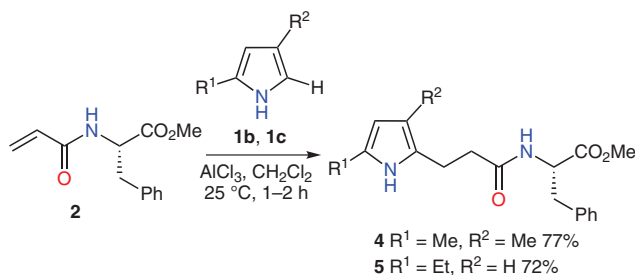
To optimize the reaction conditions, various Lewis acids were screened in CH_2Cl_2 at room temperature. For the FC reaction of **1a** with **2**, copper salts did not afford any product even after three days (Table 1, entries 1 and 2). However, all the other tested Lewis acids gave the desired product **3** in moderate to very good yield (Table 1, entries 3–9). The best result was obtained with AlCl_3 as a Lewis

acid (80%, Table 1, entry 9) in only two minutes reaction time. The catalytic version of this reaction was possible with longer reaction time using AlCl_3 (72%, Table 1, entry 10) or TESOTf (70%, Table 1, entry 11). As a short reaction time is important to avoid the formation of by-products, a stoichiometric amount of AlCl_3 was chosen for further works.

In order to extend the scope of the reaction to other pyrroles having the C-2 position substituted, 2,4-dimethylpyrrole **1b** and 2-ethylpyrrole **1c** were engaged using the best Lewis acid, AlCl_3 . The desired products were obtained in short reaction times (1–2 h) from acrylamide **2**

Table 2 Addition of Pyrrole **1a** to Substituted Acrylamides

				
<p>6 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ 7 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}$ 8 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}$ 9 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ 10 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CF}_3, \text{R}^3 = \text{Me}$</p>				
<p>11 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ 12 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}$ 13 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}$ 14 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ 15 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CF}_3, \text{R}^3 = \text{Me}$</p>				
Entry	Acrylamide	Time	Product	Yield (%)
1	6	1 h		69
2	7	6 h	11 (dr = 1:1) 	80
3	8	4 h	12 (dr = 1:1) 	65
4	9	48 h	13 (dr = 1:1) 	67
5	10	76 h	14 	61
			15 (dr = 3.5:1)	



Scheme 2 Addition of pyrroles **1b** and **1c** to the acrylamide **2**

giving adducts **4** (77%) and **5** (72%; Scheme 2), respectively.

In the following study, for reactivity reasons pyrrole **1a** was used; it is classified as a strong nucleophile in comparison with other pyrroles according to the empirical and experimental scale established in the literature.⁷

We then decided to study the behavior of substituted partners in this reaction, especially the diastereoselectivity and the influence of the steric hindrance of acrylamides. Different substituted acrylamides (**6–10**) were subjected to the addition of pyrrole **1a** and the results are reported in Table 2.

Desired products were obtained with longer reaction times with metacrylamide **6**, crotonamide **7** and cinnamamide **8**, giving the adducts **11** (69%, Table 2, entry 1), **12** (80%, Table 2, entry 2), and **13** (65%, Table 2, entry 3). In all cases, no diastereoselectivity was observed. The reactivity of the *gem*-disubstituted acrylamide **9** with pyrrole **1a** gave product **14** with a good yield (67%, Table 2, entry 4); however, due to steric hindrance a longer reaction time was required for completion of the reaction. Similarly, the reaction of pyrrole **1a** with 3-(trifluoromethyl)crotonamide **10** gave pyrroloamide **15** in 61% yield (Table 2, entry 5). In this particular case, three days of reaction did not allow the total conversion of starting material into the corresponding adduct, but we were pleased to observe a diastereomeric ratio of 3.5:1. Only few references concerning 1,4-addition on 4,4-disubstituted α,β -unsaturated amides are mentioned in the literature.⁸ Moreover product **15** is one of the few examples of FC reaction creating trifluoromethylated all-carbon quaternary stereocenters.⁹

As previously shown (Table 2, entries 1–3), no diastereoselectivity was obtained when adding pyrroles to acrylamides **6**, **7** and **8**. But what would be the diastereoselectivity of pyrrole addition in the case of rigid system such as chiral α,β -unsaturated γ -lactam? To answer to this question, pyrrole **1a** was added under our classical conditions to various α,β -unsaturated γ -lactams derived from amino acids. Indeed, chiral γ -lactams have attracted considerable attention due to their presence in a large variety of biologically active compounds,^{10,11} but a highly diastereoselective, straightforward, and economic method is still of great interest.

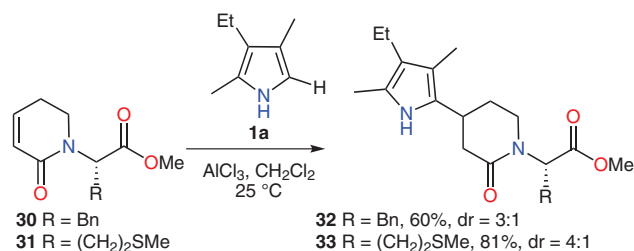
In the first experiment, we tried the γ -lactam derived from phenylalanine **16**,¹¹ and we were pleased to obtain the desired product **23** with 85% yield and a very promising 4.5:1 diastereomeric ratio (Table 3, entry 1). To see the influence of the side chain of the amino acid on the diastereoselectivity, a solution of **1a** and AlCl_3 was reacted with compounds **17–22**,¹² leading quickly to the corresponding products **24–29** with high diastereoselectivities (dr from 3.5:1 to 16:1) and yields (65–71%). The best results were obtained for the valine- and methionine-derived γ -lactams (Table 3, entries 2 and 7). Some amino ester derivatives were slower to react (Table 3, entries 4 and 6). The reaction can also be performed in a catalytic manner. However, in this case a lower conversion (50%) and longer reaction times (24 h) were observed, leading to lower yields. Moreover, this catalytic version did not affect the diastereomeric ratio.

To extend this study, we also tried the addition of pyrrole **1a** to two six-membered ring systems. Despite the chiral 4-substituted piperidinones being the key intermediates for the synthesis of many therapeutic products,¹³ examples in the literature of the addition of aromatic ring systems to α,β -unsaturated δ -lactams are rare.¹⁴ The treatment of the two acrylamides **30** and **31** with a solution of **1a** and AlCl_3 quickly led to the corresponding products **32** (60%, dr = 3:1) and **33** (81%, dr = 4:1). The obtained yields were satisfactory, and the diastereoselectivities remained correct, even if lower than those with γ -lactams considering the distant 1,5-control (Scheme 3).

In order to assess the compatibility of our method with peptidomimetic chemistry, pyrrole **1a** was added to di-, tri-, and tetrapeptidic acrylamides **34–36**¹⁵ (Scheme 4). The reaction times for the three peptides were very short despite the constraints of structure that may exist in par-

Table 3 Addition of Pyrrole **1a** to Various Chiral α,β -Unsaturated γ -Lactams

16–22		23–29			
Entry	Lactam (R)	Time	Adduct	Yield	dr
1	16 (Bn)	3 h	23	85	4.5:1
2	17 (<i>i</i> -Pr)	1 h	24	68	>16:1
3	18 (<i>i</i> -Bu)	3 h	25	61	>8:1
4	19 [CH_2 (3-indolyl)]	16 h	26	63	5.5:1
5	20 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$)	4 h	27	65	3.5:1
6	21 (CH_2OTBDPS)	24 h	28	57	>8:1
7	22 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$)	3 h	29	65	16:1



Scheme 3 Addition of pyrrole **1a** to chiral α,β -unsaturated piperidinones

ticular in the case of the tetrapeptidic acrylamide **34**. The 1,4-addition products **37–39** could be obtained in good yield (60–85%).

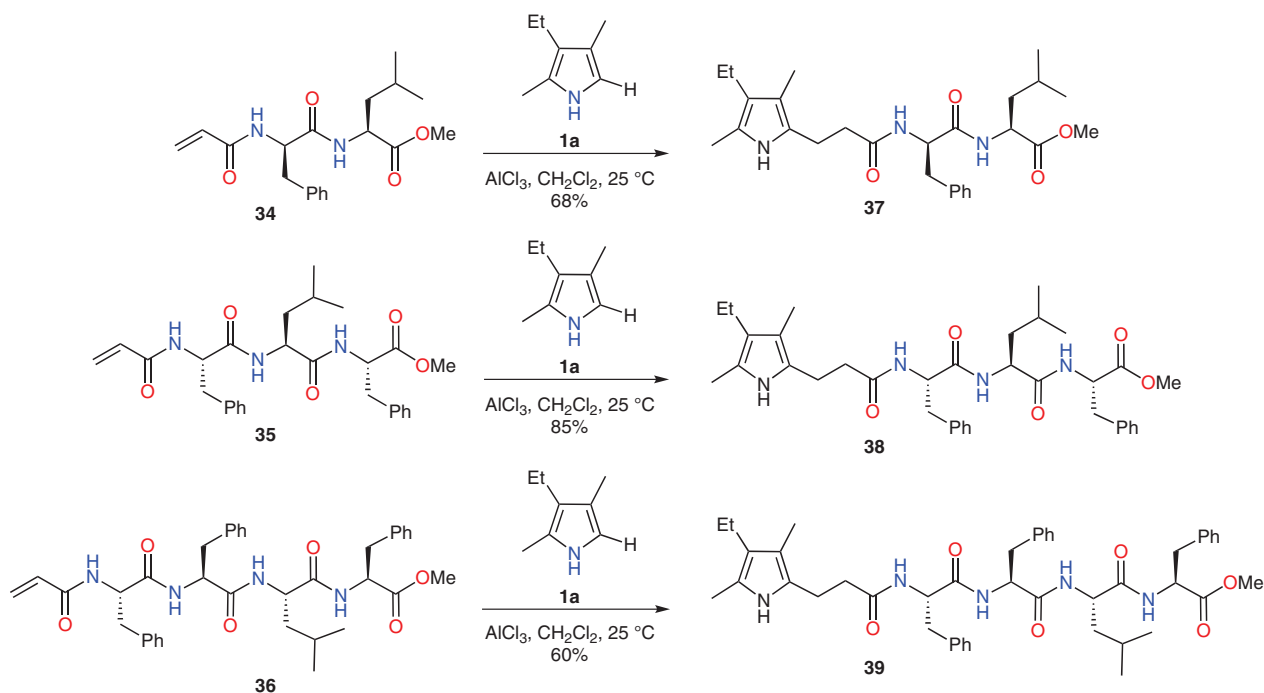
This reactivity was extended to the cyclic dipeptidic system. Treatment of compound **40** with a solution of **1** and AlCl₃ gave the product **41** with a 72% yield and a good diastereomeric ratio of 7:1 (Scheme 5).

This result shows that the addition is compatible with complex peptidic systems, and the presence of other amides does not inhibit the reactivity of pyrrole **1a**, which opens the possibility of synthesizing more complex systems in a single reaction (Scheme 1).

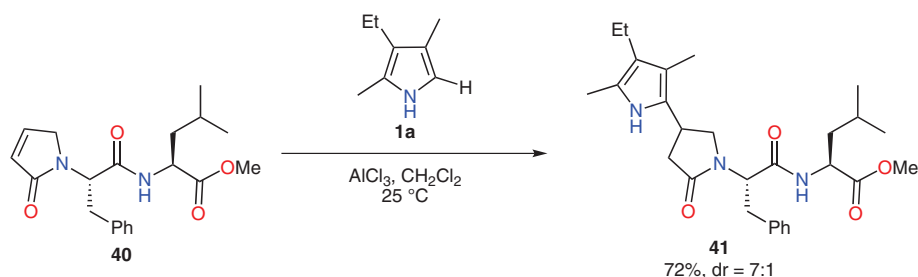
As we were pleased to observe intermediate **A** by ¹H NMR (see experimental section), we can propose a probable reaction mechanism (Scheme 6).

After activation of pyrrole **1a** with AlCl₃, intermediate **A** is generated, containing a highly acidic sp³ carbon. The reaction of the acrylamide is probably due to the activation of the carbonyl group of this compound by the AlCl₃–pyrrole complex producing intermediate **B**. Next, an intramolecular 1,4-addition of the pyrrole group onto the activated Michael acceptor intermediate takes place to produce **C** which after an 1,3-prototropy leads to **D** and after hydrolysis to product **3**.

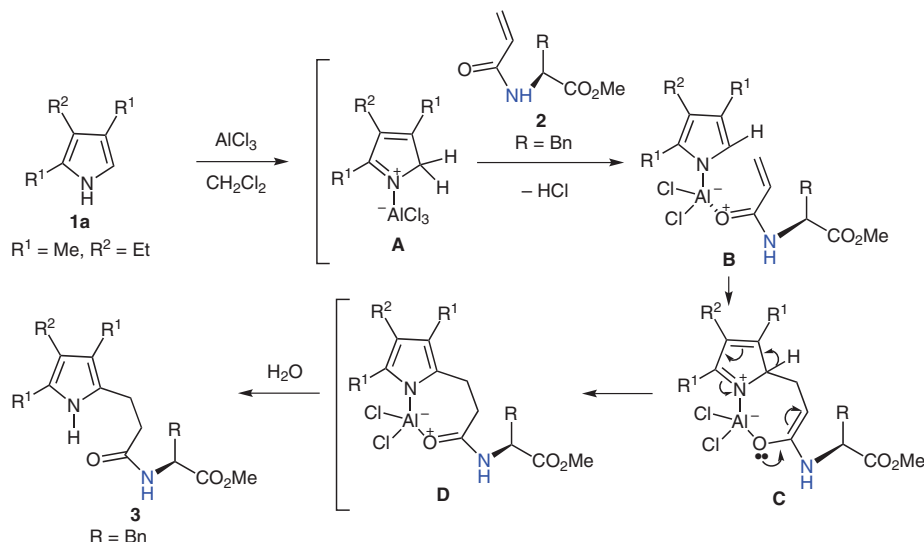
In summary, the present work demonstrates the efficiency of the Friedel–Crafts reaction between unprotected pyrroles and chiral acrylamides. This reaction was performed



Scheme 4 Addition of pyrrole **1a** to peptidic acrylamides



Scheme 5 Addition of pyrrole **1a** to chiral dipeptidic α,β -unsaturated γ -lactams



Scheme 6 Proposed addition mechanism of pyrrole **1a** to acrylamide

in short reaction times, with good yields, and the additions were even highly diastereoselective in the case of amino acid derived cyclic systems. Substituted or cyclic acrylamides can be used and a wide range of side chains were investigated. This method demonstrates that despite the presence of other carbonyls in the polypeptidic systems, these do not have a negative effect on the interaction between acrylamide and the Lewis acid. Further development of this methodology and its application to natural products and peptidomimetic synthesis are in progress in our laboratory and will be reported in due course.

Acknowledgment

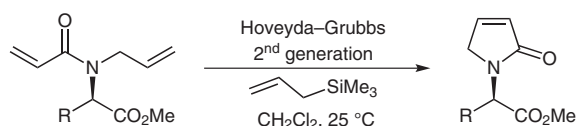
This work has been partially supported by CNRS, région Haute Normandie, European Fund for Regional Development (35476) and Labex SynOrg (ANR-11-LABX-0029).

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000083>.

References and Notes

- (1) (a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392. (b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450. For reviews of Friedel–Crafts alkylation reactions, see: (c) Olah, G. A. *Friedel Crafts and Related Reactions*; Vol. II; Wiley-Interscience: New York, **1964**, Part 1. (d) Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*; Dekker: New York, **1984**. (e) Olah, G. A.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. *Friedel-Crafts Alkylations in Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**.
- (2) For reviews on asymmetric FC reaction, see: (a) *Catalytic Asymmetric Friedel–Crafts Alkylations*; Bandini, M.; Umani-Ronchi, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, 1–301. (b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
- (3) (a) Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009. (b) Yadav, J. S.; Abraham, S.; Subba Reddy, B. V.; Sabitha, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8063. (c) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154. (e) Kusurkar, R. S.; Nayak, S. K.; Chavan, N. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7323. (f) Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601. (g) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029. (h) Sibi, M. P.; Coulomb, J.; Stanley, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9913. (i) Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438. (j) Huang, Y.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1136.
- (4) (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582. (b) Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753. (c) Balme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238. (d) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11531. (e) Trofimo, N. A.; Nedolya, N. A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Vol. 3; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, **2008**, 45–268. (f) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- (5) For selected examples of asymmetric FC reaction of unprotected pyrrole, see: (a) Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438. (b) Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601. (c) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154. (e) Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009. (f) George, J.; Reddy, B. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4731.
- (6) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491.
- (7) Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2369.
- (8) (a) Chen, I.-L.; Wang, T.-C.; Chen, Y.-L.; Tzeng, C.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 155. (b) Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762. (c) Tanaka, Y.;

- Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862.
- (9) (a) Gao, J.-R.; Wu, H.; Yiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983. (b) Wu, H.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. *Synlett* **2014**, 25, 457.
- (10) (a) Enz, A.; Feuerbach, D.; Frederiksen, M. U.; Gentsch, C.; Hurth, K.; Muller, W.; Nozulak, J.; Roy, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1287. (b) Trabocchi, A.; Guarna, F.; Guarna, A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1127. (c) Ordonez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3.
- (11) (a) Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257. (b) Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581. (c) Becht, J. M.; Meyer, O.; Helmchen, G. *Synthesis* **2003**, 2805. (d) Craig, D.; Hyland, C. J. T.; Ward, S. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3439. (e) Enders, D.; Niemeier, O. *Heterocycles* **2005**, *66*, 385. (f) Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907. (g) Wee, A. G. H.; Duncan, S. C.; Fan, G.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 297. (h) Hynes, P. S.; Stupp, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389. (i) Bantreil, X.; Prestat, G.; Madec, D.; Fristrup, P.; Poli, G. *Synlett* **2009**, 1441. (j) Wang, J.; Li, W.; Liu, Y. L.; Chu, Y. Y.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1280.
- (12) Compounds **14–20** were synthesized by Ring-Closing Metathesis at room temperature (Scheme 7). The role of allyltrimethylsilane is to activate the catalytic cycle. These results will be published in the future: Gratais A., Bouzbouz S. *unpublished work*.



Scheme 7

- (13) (a) Johnson, T. A.; Curtis, M. D.; Beak, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004. (b) Liu, L. T.; Hong, P. C.; Huang, H. L.; Chen, S. F.; Jeff Wang, C. L.; Wen, Y. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 419. (c) Johnson, T. A.; Jang, D. O.; Slafer, B. W.; Curtis, M. D.; Beak, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11689. (d) Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2002**, 2074. (e) Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253. (f) Takasu, K.; Nishida, N.; Tomimura, A.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3957. (g) Brandau, S.; Landa, A.; Franzen, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305. (h) Bower, J. F.; Riis-Johannessen, T.; Szeto, P.; Whitehead, A. J.; Gallagher, T. *Chem. Commun.* **2007**, 728. (i) Hynes, P. S.; Stupp, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389. (j) Kim, M.-H.; Park, Y.; Jeong, B. S.; Park, H. G.; Jew, S. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2826. (k) Rupniak, N. M. J.; White, J. F. Int. Patent WO2010009316, **2010**. (l) Číhalová, S.; Valero, G.; Schimer, J.; Humpl, M.; Dračinský, M.; Moyano, A.; Rios, R.; Vesely, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8942.
- (14) (a) Senda, A. T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852. (b) Gini, F.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2007**, 43, 710. (c) Smith, A. J.; Abbott, L. K.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4200. (d) Jin, S. S.; Wang, H.; Xu, M. H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7230. (e) Jin, S. S.; Wang, H.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1764. (f) He, Z. T.; Wei, Y. B.; Yu, H. J.; Sun, C. Y.; Feng, C. G.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9186. (g) Cottet, P.; Müller, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 828.
- (15) Compounds **32–34** were synthesized by classical peptidic coupling sequence from Boc-Leu-OH or Boc-Phe-OH.